

Paris 1972

FACULTÉ DE MÉDECINE XAVIER-BICHAT

ANNEE 1972

N°
78

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

JEAN - PIERRE ABOULKER

Né le 5 Août 1945 à PARIS

Presentee et soutenue publiquement le

1972

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA PREVENTION DU DIABETE

ASPECTS TECHNIQUES ET ASPECTS IDEOLOGIQUES

PRESIDENT : Monsieur Maurice DEROT , Professeur.

FACULTÉ DE MÉDECINE XAVIER-BICHAT

ANNEE 1972

N° _____

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

J E A N - P I E R R E A B O U L K E R

Né le 5 Août 1945 à PARIS

Presentee et soutenue publiquement le 1972

CONTRIBUTION À L'ÉTUDE DE LA PRÉVENTION DU DIABÈTE

ASPECTS TECHNIQUES ET ASPECTS IDÉOLOGIQUES

PRESIDENT : Monsieur Maurice DEROT , Professeur.



Nous remercions

Monsieur le Professeur M. DEROT

Directeur du Centre de dépistage du Diabète de l'HOTEL DIEU
à PARIS dans lequel il nous a accueillis pendant plus de 2 ans,
d'avoir accepté avec bienveillance la présidence de notre thèse.

Nous remercions

Monsieur le Professeur D. SCHWARTZ

Directeur de l'Unité de Recherches Statistiques de l'INSERM (*)

et Madame le Docteur E. ESCHWEGE

de la confiance qu'ils nous ont faite en nous chargeant de ce travail de recherche ;

Mesdames les Infirmières du Centre de Dépistage du Diabète
de l'HOTEL DIEU

Madame ROULON

Mademoiselle BEAUVOIS

Madame VANDAIS

de leur participation et de leur coopération amicale à la réalisation de ce travail.

(*) Unité de Recherches Statistiques

16, Avenue Paul Vaillant Couturier - 94 - VILLEJUIF.

I - INTRODUCTION

Le VI^e Plan inaugure en France l'ère de la Médecine de Masse ; dans les prochaines années, une forte priorité va, en particulier, être accordée à la Médecine Préventive, dont on dit qu'elle est la Médecine de demain. Pour se faire une idée de cette ère qui s'inaugure, il suffit de se référer au développement actuel de la consommation médicale (1). En 1950, la consommation sanitaire représentait 5 % de la consommation globale des ménages, en 1970 12 %, et les experts prévoient qu'elle représentera 20 % de cette consommation en 1985. A cette date les Français seront amenés, toujours d'après les prévisions autorisées, à consommer 5 fois plus de soins et à produire 3 fois plus de biens matériels qu'en 1971. Ces chiffres montrent le bouleversement qui est en voie d'être accompli dans le domaine de la Santé et invitent à la réflexion.

Un tel programme de Santé amène en effet à se poser deux questions passionnantes :

- 1° Quelles techniques va-t-on utiliser pour faire cette prévention ?
- 2° Quel nouveau visage et quel impact cette médecine de l'ère de la consommation de masse va-t-elle avoir auprès du public ?

Depuis quelques années déjà, l'Unité de Recherches Statistiques de l'INSERM plutôt favorable aux orientations données par le VI^e Plan à la Médecine Préventive et consciente de sa responsabilité scientifique, agit en faveur d'un abord scientifique de ces questions de prévention (2). Au cours de ces dernières années, elle a abordé l'étude de techniques de prévention dans plusieurs domaines, notamment dans le domaine du diabète et des maladies cardiovasculaires.

En 1969, elle nous associe à un essai de Prévention du Diabète réalisé sous l'égide de l'AFEDIA (*) dans le Centre de dépistage du Diabète de l'Hôtel Dieu à Paris. Les tâches concrètes de l'expérimentation clinique nous sont

(*) Association Française pour l'Etude de l'Epidémiologie et de la Prévention du Diabète



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547106_0022

Par ailleurs, nous examinons quelles idées cet essai de prévention, dans son mode de définition de la catégorie des sujets à traiter préventivement, développent sur la maladie, et à travers elles, quelle pratique médicale il peut instituer.

Dans le dernier chapitre (Conclusions) nous tirons les principales conclusions auxquelles nous conduit notre double analyse de ces traitements préventifs. Nous ne sommes finalement pas d'avis que le dernier mot doit être donné à des critères de jugement scientifiques, même très pragmatiques, quand il s'agit de retenir ou non un traitement, et nous émettons l'idée qu'avant de définir quelles techniques - scientifiques ou non - on va utiliser pour aborder la prévention des maladies, il faut clairement définir dans quelles pratiques médicale et sociale on abordera cette prévention. C'est à ce niveau des rapports de la pratique et de la Recherche que le Chercheur doit nécessairement s'impliquer et apparaître dans la connaissance qu'il produit.

Développera-t-on une médecine de masse ou une médecine des masses ?
De cette alternative découlent les techniques.

II - DESCRIPTION DE L'ESSAI DE PREVENTION DU DIABETE

L'essai que nous analysons avait pour objectif d'évaluer scientifiquement l'intérêt de certains traitements pour la prévention du diabète. Il a été mis au point entre la fin de l'année 1968 et le début de 1969 par un groupe de travail de l'Association Française pour l'Etude de l'Epidémiologie et de la Prévention du Diabète (AFEDIA), qui réunit des diabétologues et des statisticiens parisiens. La mise en route de cet essai date de Mars 1969, et sa réalisation matérielle a eu lieu au Centre de Dépistage du Diabète F. RATHERY de l'Hôtel Dieu à Paris. Des diabétologues, infirmières et laborantines de ce Centre et de l'Unité U.55 de l'INSERM, des diététiciennes de la Section Nutrition de l'INSERM et des statisticiens de l'Unité de Recherches Statistiques (INSERM) ont participé conjointement à ce travail qui a été placé matériellement sous ma responsabilité.

Afin de situer cette étude dans le champ actuel des recherches en matière de thérapeutiques préventives du diabète, on doit décrire les 2 visions de la prévention du diabète, assez différentes dans leurs concepts et dans certaines de leurs implications, dont cet essai a tiré parti. L'une est de nature physiopathologique et l'autre de nature épidémiologique.

La vision physiopathologique de la prévention du diabète s'attache à décrire les processus anatomiques et physiologiques qui conduisent au diabète. Cette vision, dont FAJANS et CONN sont les principaux auteurs, prend forme dans la distinction de plusieurs stades évolutifs du diabète ayant leurs caractéristiques histologiques, biochimiques, endocriniennes propres, stades dont l'enchaînement chronologique donnerait un modèle satisfaisant de l'histoire naturelle de la maladie, c'est-à-dire du processus pathologique (3). Le stade ultime et pratiquement irréversible de ce processus est celui des symptômes et signes cliniques, et de dérèglement majeur de la glycorégulation ; c'est le stade des complications dégénératives où les traitements ont une visée plus symptomatique que curative.

Ce stade succède à la phase de diabète latent (ou asymptomatique, ou chimique selon les auteurs), caractérisé par l'absence de manifestations cliniques mais par l'existence d'une anomalie modérée de la tolérance au glucose (objectivée au moyen d'un test d'hyperglycémie provoquée per os (H.P.O.)). Pour beaucoup des tenants de cette théorie physiopathologique, il s'agit là d'une phase tardive du processus.

A un degré de moins, on décrit le diabète subclinique (ou transitoire) : pas de manifestations cliniques et la tolérance au glucose est normale en dehors de certaines conditions défavorables particulières.

Enfin, si la tolérance au glucose s'avère normale même sous ces conditions défavorables, on parle de prédiabète en cas de prédisposition génétique (jumeau diabétique, 2 parents diabétiques) ou d'antécédents obstétricaux particuliers (mère de gros enfants).

Sans insister ici sur les problèmes difficiles de diagnostic des stades de cette classification (faible reproductibilité individuelle des réponses aux tests d'hyperglycémie provoquée et plus encore des interprétations de ces réponses (4 et 5)) délimités sans égards à l'imprécision des moyens de diagnostic, on doit signaler que l'enchaînement chronologique de ces "stades" de l'histoire naturelle du diabète n'a pas été suffisamment soumis à vérification par les enquêtes longitudinales adéquates.

Quoi qu'il en soit, chaque "stade", considéré comme une entité, est un point où se focalisent les investigations de toutes sortes (histologiques, biochimiques, endocriniennes etc ...). Les observations qui en résultent sont interprétées dans un schéma d'explication du processus pathologique dont se déduisent, entre autres choses, des possibilités de thérapeutiques préventives. Par exemple, on tient pour caractéristique du processus l'épuisement progressif de la fonction sécrétoire des îlots beta de Langerhans du pancréas à la suite d'une phase d'hyper fonctionnement entretenu par l'obésité. On en déduit qu'une thérapeutique, suffisamment précoce pour intervenir avant la phase d'épuisement irréversible, stimulant la sécrétion et la régénération de ces îlots beta, devrait jouer un rôle préventif.

La vision épidémiologique est autre, car elle fait abstraction des interprétations physiopathologiques des faits. Elle tente de relier deux constatations de nature épidémiologique :

- la première concerne la corrélation que l'on constate dans une population à un instant donné (étude transversale) et parfois aussi au cours du temps (étude longitudinale) entre le niveau de risque des complications de la maladie et le niveau d'un ou de plusieurs critères de cette maladie. En règle, lorsque les distributions de ces critères de définition de la maladie sont d'allure unimodale, cette corrélation existe non seulement dans la zone du pathologique, mais aussi pour des valeurs normales et subnormales ("intermédiaires") de ces critères. Ces critères sont des facteurs de risque de la maladie.
- la deuxième constatation concerne la propriété de certains traitements symptomatiques d'abaisser, chez les malades, le niveau de ces critères qui sont des facteurs de risque chez les non malades.

Ces deux constatations sont assemblées dans la déduction logique que de tels traitements symptomatiques administrés à des sujets normaux ou subnormaux (non malades) devraient abaisser le niveau de risque des complications et de la maladie.

Cette déduction repose néanmoins sur 2 prémices importants :

- 1) le facteur de risque a un rôle causal dans le processus pathologique
- 2) corriger le taux d'un facteur de risque à l'aide d'un traitement ramène le sujet au niveau de risque, où ce taux est spontanément observé, c'est-à-dire supprimer la cause supprime aussi les effets qu'elle a déjà faits.

Dans cette conception épidémiologique, on attend a priori un bénéfice thérapeutique de tout traitement faisant varier dans le sens favorable les taux de facteurs de risque de la maladie.

Le présent essai de prévention se situe de par sa conception dans un compromis entre ces 2 visions de la prévention. Ce compromis apparaît nettement aux trois points cruciaux du schéma d'étude que sont :

- 1) la définition de la population à haut risque
- 2) la définition des traitements préventifs
- 3) le choix des critères permettant d'évaluer l'efficacité de ces traitements.

1) Définition de la population

Dans la forme définitive du protocole d'étude, on a décidé de prendre dans l'essai des sujets, hommes ou femmes (*), remplissant certaines conditions générales (**) et ayant une anomalie limite de la tolérance au glucose objective au moyen d'un test d'HPO 5 heures.

Le diagnostic d'anomalie limite s'effectue en appliquant sur les valeurs des glycémies du test d'HPO une règle de décision obtenue de façon empirique à partir des réponses fournies par plusieurs diabétologues à deux questions concernant les différentes formes possibles de ce test d'HPO. Les deux questions étaient les suivantes :

la personne qui présente ce test d'HPO (sans autre précision par ailleurs)

1° peut-elle recevoir le traitement préventif maximal ?

2° peut-elle rester sans aucun traitement médicamenteux ?

la négation à la première question définit, pour l'essai, les sujets normaux, la négation à la deuxième question, les sujets diabétiques. Sont conservés pour l'essai ceux pour qui les diabétologues ont répondu par l'affirmative aux deux questions.

La règle que l'on dégage des réponses est la suivante :

seule l'information recueillie au cours des 2 premières heures du test d'hyperglycémie (décrit à l'annexe I) est utilisée pour le diagnostic ; sont retenus pour le traitement préventif tous ceux qui ont une glycémie 2 heures après charge supérieure à 120 mg/100 ml ou bien simultanément une glycémie

(*) ménopausées en raison du risque tératogène de ces produits impossible à exclure

(**) . Age 25 à 55 ans

. Ne pas être atteint d'ulcère gastro duodénal, d'hémochromatose, d'insuffisance rénale ou hépatique, de cétonémie.

à jeun > 90 , une glycémie 30 mn supérieure à 160 et une glycémie 60 mn supérieure à 160 ; sont déclarés diabétiques ceux qui présentent en même temps une glycémie à jeun supérieure à 130 mg/100 ml et une glycémie 2 heures après charge supérieure à 150. (voir annexe II).

Les sujets ainsi retenus tombent dans la catégorie "diabète asymptomatique" (ou limite) de la conception physiopathologique, qui les considère être à un stade relativement tardif de leur évolution de diabétiques.

Dans l'optique épidémiologique, ces sujets tombent dans la catégorie des sujets "à haut risque", sous réserve cependant

1° que la réponse au test d'HPO soit reliée quantitativement au risque de diabète et de ses complications

2° que l'on quantifie les risques de ces sujets "à haut risque".

En réalité, le risque de diabète et de complications dégénératives que court une population ainsi définie est encore mal connu. O'SULLIVAN et coll. après avoir régulièrement suivi 262 femmes jeunes ayant au départ une anomalie limite de l'H.P.O. selon les critères de FAJANS et CONN (critères plus sévères que les nôtres sur des sujets plus jeunes) a estimé qu'au terme de 10 ans de surveillance, environ 30 % seulement de ces femmes atteindraient des niveaux de glycémie les classant comme diabétiques (ces "diabétiques" ne présenteraient pas sûrement des symptômes de diabète). Par ailleurs, cette étude comporte une remarque troublante sur la fréquence de la décompensation qui n'a pas été plus élevée parmi les femmes ayant des antécédents familiaux de diabète que parmi celles sans antécédents (6).

KEEN et JARRETT (7 et 20) dans un essai thérapeutique visant à évaluer l'efficacité du Tolbutamide (et aussi du régime alimentaire) pour la prévention des maladies cardio-vasculaires, suivent depuis 8 ans déjà 248 personnes avec un test d'H.P.O. limite lors de la sélection (glycémie 2 heures après 50 g de glucose supérieure à 120 mg/100 ml). Ces auteurs ne semblent pas embarrassés par le problème de l'apparition de diabétiques francs dans leur population, et il semble qu'ils aient pu maintenir la quasi totalité de la population dans les catégories de traitement initiales (l'un des 4 groupes n'est soumis à aucun traitement ni régime).

Dans le présent essai enfin, une centaine de personnes ont été surveillées pendant une durée qui varie de 3 mois à 3 ans ; plus de 60 ont été suivies pendant au moins 12 mois. Aucune cependant n'a atteint les niveaux de glycémie au-dessus desquels on a convenu qu'un traitement actif devenait indispensable.

Dans cet essai, on n'a pas quantifié le niveau de risque de la population étudiée, tenu pour élevé par les partisans de la conception physiopathologique à laquelle on a souscrit implicitement dans la définition de la population à traiter préventivement.

2° Définition des traitements

Les traitements à visée préventive qui ont été retenus sont des drogues hypoglycémiantes dont l'utilité et l'efficacité pour le traitement du diabète patent étaient alors unanimement reconnues.

On a utilisé un représentant moderne des 2 grandes familles d'agent hypoglycémiantes oraux. Il s'agit d'un sulfamide : le glibenclamide (daonil, Euglucan) et d'un biguanide : le diméthylbiguanide (glucophage retard).

Pour étudier les propriétés intrinsèques de chacune des 2 drogues, il a fallu procéder suivant des règles expérimentales très classiques (8) : l'effet de chaque drogue ne peut être dégagé que par comparaison de ce qui se produit dans un groupe de personnes traitées et de ce qui se produit dans un groupe de personnes non traitées (groupe témoin). Afin de pouvoir imputer en toute sécurité les différences observées à la drogue utilisée, il faut bien sûr que les deux groupes :

- 1° soient aussi comparables entre eux que possible avant le traitement
- 2° soient placés tout au long de l'expérience dans des conditions strictement identiques, A L'ADMINISTRATION DE LA DROGUE PRES.

La constitution des groupes par tirage au sort donne une solution correcte à la première exigence, l'emploi d'un placebo (*) et l'administration des

(*) Placebo : comprimés se présentant comme des comprimés ordinaires, mais pharmaceutiquement vides.

traitements en double aveugle (*) à la deuxième.

On aboutit ainsi à un schéma expérimental où les deux traitements (le sulfamide, le biguanide) sont étudiés dans 2 groupes distincts par référence au groupe témoin (non "traités"). A ces 3 groupes on en a adjoint un 4e, composé suivant les mêmes règles que les précédents et recevant simultanément les 2 traitements, c'est-à-dire une association du biguanide et du sulfamide. On dispose ainsi de 4 groupes recevant toutes les combinaisons possibles des 2 traitements. L'expérimentation ainsi organisée répond au schéma d'un plan factoriel d'ordre 2, étudiant simultanément l'effet du biguanide et du sulfamide. (Voir Annexe III)

Groupe 1 : sans traitement médicamenteux, avec :

Placebo de glucophage retard (2 comprimés par jour)
et Placebo de sulfamide (2 comprimés par jour)

Groupe 2 : traitement par le glucophage, avec :

Glucophage retard (2 comprimés à 0,85 g par jour)
soit la dose moyenne conseillée pour les diabétiques
et Placebo de Sulfamide (2 comprimés par jour)

Groupe 3 : traitement par le glibenclamide, avec :

Placebo de glucophage retard (2 comprimés par jour)
et Glibenclamide (2 comprimés à 1 mg par jour), soit environ
la moitié de la dose couramment utilisée chez les diabétiques.

Groupe 4 : traitement par l'association Biguanide-Sulfamide, avec :

Association des 2 drogues précédentes aux doses indiquées dans
les 2 groupes précédents.

Ces drogues sont administrées à dose fixe et non ajustée (invariable d'un sujet à l'autre et chez le même sujet). La durée du traitement a été fixée à deux ans quel que soit l'effet obtenu sur la tolérance au glucose. Au terme de ces

(*) double aveugle : ni le malade, ni le médecin ne connaissent le contenu pharmacologique réel du médicament.

2 ans, la surveillance des sujets se poursuit mais le traitement est interrompu aussi longtemps que les glycémies n'atteignent pas les niveaux où il a été convenu qu'un traitement "actif" (au sens commun) devenait nécessaire (glycémie à jeun supérieure ou égale à 130 mg/100 ml, et glycémie 2 heures après charge supérieur ou égale à 150 mg/100 ml). De même, si quelqu'un atteint ces niveaux en cours de traitement préventif, on décide d'interrompre le traitement expérimental et on le traite comme un diabétique patent.

Le régime

Quant au régime, destiné à réduire le poids chaque fois que cela était nécessaire, il n'a pas été considéré par le schéma expérimental comme un traitement, mais comme un adjuvant des drogues. Il a donc été prescrit de façon identique dans les 4 groupes de traitement.

Ce régime de restriction calorique a consisté en premier lieu en la suppression des boissons alcoolisées, puis en une réduction des féculents, du pain et des graisses (calories "vides"). En règle assez générale, la suppression des boissons alcoolisées a été une mesure suffisante et une restriction glucidique importante n'a jamais été indispensable.

Dans la genèse du protocole de traitement, on a fait successivement appel aux 2 conceptions de la prévention que nous avons décrites.

La conception physiopathologique a dominé au début du travail, et le sulfamide a semblé être la drogue la plus indiquée pour la prévention, notamment à la lueur des travaux expérimentaux de Loubatières et Coll. (9 et 10) faisant état d'un effet cytotrophique de certains sulfamides (dont le Glibenclamide) sur les cellules beta des îlots de Langerhans du pancréas de certains animaux. En dépit des controverses et des doutes exprimés au sujet de ces travaux (11), la vedette fut accordée au Glibenclamide dans les premiers travaux - l'inconvénient théorique et pratique d'une prise de poids possible sous l'effet de cette drogue ayant été considéré comme mineur devant l'effet antidiabétique escompté - et le biguanide fut relegué au rang d'appoint de ce traitement principal. En effet, les mécanismes d'action du biguanide restant mal élucidés, aucun fait expérimental ne permet d'étayer une hypothèse physiopathologique d'action préventive de cette drogue en matière de diabète.

Par la suite, la question des traitements fut reconsidérée dans l'optique épidémiologique et il s'en suivit que l'on pu placer ces 2 drogues, supposées améliorer la tolérance au glucose, sur le même plan thérapeutique sans avoir à s'interroger sur leur mode d'action.

3°) Choix des critères de jugement des traitements

Le choix des critères de jugement a découlé des buts assignés à l'étude. Ces buts sont exposés dans le protocole définitif sous les termes :

"Des sujets présentant des anomalies "limites", c'est-à-dire non franchement diabétiques à l'épreuve d'hyperglycémie par voie orale, doivent-ils ou non être traités dans le but de prévenir l'accentuation de ces anomalies, voire l'apparition d'un diabète franc ou de ses complications" ?

Afin de juger de l'efficacité de ces traitements pour prévenir l'accentuation de ces anomalies, il a été prévu d'effectuer un test d'HPO 5 heures à chaque anniversaire de l'arrêt de traitement et de comparer, au cours du temps, le comportement des HPO des groupes traités à celui des HPO du groupe témoin. D'autres critères, tels que le poids, l'état du fond d'oeil, l'état cardiovasculaire et électrocardiographique, sans être exclus, furent jugés secondaires relativement à l'HPO.

Afin de contrôler les traitements et d'en suivre les effets au cours de la période d'administration, des examens de surveillance furent également pratiqués aux 2e, 6e, 10e, 14e, 18e, 22e et 26e mois du traitement. Les examens des 2e, 14e, 26e mois comportent un test d'HPO 5 heures, les autres un test simplifié 0-2 heures.

Dans le choix de ces critères on a opté pour le critère "épidémiologique" par excellence en écartant quelque peu les critères physiopathologiques, à commencer par l'incidence du diabète franc dans cette population.

III - BILAN PRELIMINAIRE DE L'ESSAI DE PREVENTION

Un tel essai qui scrute certains effets à long terme de l'administration prolongée de traitements préventifs aux effets modestes, chez des sujets peu exposés à court terme au diabète, est nécessairement une entreprise qui ne saurait se conclure ni rapidement ni sans un nombre important de sujets, comme nous le montrerons dans la discussion.

Cependant, certains résultats relatifs à des effets moins "fins" de ces traitements sont acquis sensiblement plus rapidement au cours de l'étude. Ce sont ces premiers résultats concernant

- 1°- les caractéristiques de la population présentant une anomalie modérée de la tolérance au glucose
 - 2°- les effets aigus des traitements à court et moyen terme AU COURS de la cure préventive
 - 3°- les conséquences générales de ce mode de traitement
- que nous présentons ici.

Nous discutons au chapitre suivant de la vraisemblance des hypothèses de départ au vu de ces premiers résultats, et nous essayons de dégager le sens non technique de ces pratiques préventives grâce à l'expérience concrète que nous en avons eu au cours de plus de 2 ans de travail "sur le terrain".

1) Caractéristiques générales des 130 premiers sujets

Au 15 Octobre 1971, c'est-à-dire 32 mois après le recrutement du premier sujet, 128 hommes et 2 femmes ont été pris en charge dans l'essai de prévention. Le recrutement s'est fait dans des milieux très divers et les principales sources sont les suivantes :

- examen systématique de plusieurs compagnies de CRS
- dépistage systématique du Ministère de l'Intérieur
- Médecine du travail (Compagnie PHILIPS, E.D.F., P.T.T., usines etc ...)
- Visite médicale du permis de conduire poids-lourds délivré par la Préfecture de Police
- Visite spontanée au Centre F. RATHERY de curieux et surtout d'anxieux sensibilisés par la publicité en faveur du Centre de l'HOTEL DIEU.

Les caractéristiques moyennes de ces 130 sujets sont les suivantes (moyenne $\pm$ un écart-type):

- . AGE $43,9 \pm 6,5$ ans extrêmes 25 - 55
- . POIDS (au 1er examen) $76,5 \pm 10,6$ kg
- . POIDS MAXIMUM atteint $80,6 \pm 8,5$ kg
- . TAILLE 170 ± 6 cm
- . CORPULENCE $41,9 \pm 5,4$
- . tour poignet 17 ± 1 cm
- . pli cutané tricipital $13 \pm 2,7$ mm
- . P.C. subscapulaire 17 ± 6 mm
- . T.A. maximum (assis) $14 \pm 2,1$
- . T.A. minimum (assis) $8,7 \pm 1,4$

Antécédents de diabète :	directs (1er degré)	31 sur 124
	indirects (2ème degré)	16 sur 119
	directs ou indirects	40 sur 128 (soit 34%)

On note qu'il s'agit principalement d'hommes corpulents ou obèses, ayant constitué un excès pondéral de plus de 10 kilogs en moyenne après l'âge de 25 ans. Des études antérieures (12), qui ont montré la relation entre la corpulence et les glycémies du test d'HPO expliquent ce trait marquant de cette population sélectionnée au moyen de l'HPO. La forte incidence des antécédents de diabète est due à un phénomène de sélection lors du recrutement spontané et également à la relation entre hérédité diabétique et glycémie 2 heures après charge (13 et 14).

Glycémies initiales avant tout traitement

- a) Glycémies moyennes du premier test d'HPO 0-2 h, servant d'orientation pour l'HPO 5 h de diagnostic, établies sur les 106 premiers sujets revus une fois au moins :

<u>GLYCEMIE</u> (en mg/100 ml)	<u>A JEUN</u>	<u>2H APRES CHARGE</u>
	103 $\pm$ 12	122 $\pm$ 34

- b) Glycémies moyennes de l'HPO 5 h initiale, établies sur les mêmes 106 premiers sujets :

temps HPO	0	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{2}$	1	2	3	4	5
moyenne	104	128	166	192	134	82	74	80
écart-type	12	18	27	34	32	23	12	10

Ce sont ces glycémies initiales qui servent de référence tout au long de la surveillance et l'effet des traitements est évalué par comparaison des variations de ces taux moyens initiaux.

Abandons, observance du traitement

Après 32 mois de recrutement et de surveillance, on compte 30 abandons de traitement (pour des motifs inconnus dans l'ensemble) parmi les 110 personnes qui ont été (ou auraient dû être) déjà revues une fois au moins après le début de leur traitement.

Ces abandons se sont surtout produits lors de la mise en route de l'étude et semblent actuellement diminuer de fréquence.

Sur les 106 personnes revues une fois au moins, 31 l'ont été après 14 mois de traitement au moins (dont 9 après 26 mois de traitement).

Dans la description des résultats (voir les pages A, B et S) figure l'effectif (nombres entre parenthèses) des personnes de chaque groupe revues à l'occasion des différents tests de contrôle effectués durant le traitement.

Les drogues ont été prises régulièrement par environ 90 % des sujets suivis, aux doses indiquées, sauf 2 cas où on a cherché un ajustement par suite de manifestations gênantes d'hypoglycémie (qui se sont produites dans le groupe sulfamide). En outre, elles ont été systématiquement administrées dans les

heures précédant chaque test d'HPO (0-2 h ou 0 - 5 h) sauf pour l'HPO du 26e mois, du moins lorsqu'il a été possible d'obtenir une interruption du traitement 2 semaines avant l'examen.

2) Effets des drogues au cours de leur administration prolongée

Ces effets peuvent être évalués grâce aux examens de surveillance pratiqués régulièrement tous les 4 mois. Ces examens comportent, outre un contrôle du régime et du poids, un test d'HPO 0 - 5 h les 2e, 14e et 26e mois du traitement et un test simplifié 0-2 h les 6e, 10e, 18e, 22e mois du traitement.

A l'occasion des examens de surveillance la prescription du traitement et du régime n'était pas modifiée et la moitié de la dose quotidienne de la drogue a été systématiquement administrée dans les 2 heures précédant le test de tolérance au glucose comme s'il s'agissait d'un repas ordinaire.

On évalue par conséquent l'EFFET AIGU DE CES HYPOGLYCEMIANTS, APRES UNE ADMINISTRATION CHRONIQUE: de plus ou moins longue durée. Les critères employés pour juger des effets des drogues sur la tolérance au glucose sont les glycémies de chaque temps des HPO de surveillance. On ne donne aucun critère regroupant ou combinant l'information apportée par plusieurs de ces valeurs (paramètres nouveaux tels la surface, la flèche, le temps de retour à la valeur à jeun de la glycémie etc ...). De tels critères

utiles pour résumer et simplifier l'expression des résultats et parfois augmenter la puissance des comparaisons, ne permettent pas toujours une analyse détaillée. Certains de ces critères (des combinaisons linéaires des valeurs de l'HPO) ont été utilisés pour cette analyse, mais ne figurent pas ici, car ils n'ont pas apporté de gain appréciable d'information.

La glycémie 2 h après charge a naturellement été privilégiée au cours de l'analyse et l'interprétation, comme au cours de la définition de l'anomalie de la tolérance, puis au cours de la surveillance des sujets. Cette glycémie 2 heures, qui apporte de l'information à la fois sur le temps de retour de la glycémie à son taux de départ et aussi sur les valeurs de la glycémie de pointe, joue un rôle central dans la définition et la description des anomalies de la tolérance aux sucres et des premiers "stades" du diabète.

Les comparaisons des groupes traités et témoin ont été faites selon 2 méthodes d'analyse :

a/ Analyse du plan factoriel d'ordre 2, étudiant conjointement les 2 traitements. Cette méthode répond le mieux au schéma d'organisation de l'expérience mais des problèmes d'application sérieux se posent lorsque les groupes n'ont pas des effectifs égaux ou proportionnels (problème des perdus de vue). D'autre part, les hypothèses sous-jacentes sont assez restrictives (modèle additif pur sans interaction) et n'ont pas toujours été satisfaites.

b/ Comparaison de moyennes classique des groupes traités et du groupe témoin deux à deux.

Plus générale que la précédente, cette méthode, néanmoins moins puissante, permet une présentation claire et lisible des résultats ; aussi a-t-elle été préférée ici.

On a en outre fourni les résultats obtenus par la première méthode et non par la comparaison simple de moyennes.

a) EFFETS DU DIMETHYL-BIGUANIDE

- le biguanide abaisse la glycémie à jeun ; cet effet n'apparaît pas, comme on pourrait l'attendre, dès le début du traitement (différence dans le sens d'une diminution de la glycémie mais non significative) mais au 6^e et 10^e mois où on observe l'effet maximal de ce produit (voir B1)
- Rien ne prouve que le biguanide diminue la glycémie 2 heures après charge
On observe une variation du taux initial de la glycémie 2 h plus faible sous l'effet du biguanide que sous l'effet du sulfamide, à toutes les étapes de la surveillance. Ceci est en particulier vrai lors des tests où la glycémie à jeun est significativement (à 1 %) plus basse (voir B1).
- Rien ne prouve que le biguanide améliore la tolérance au glucose (voir B2)
Après 2 mois de traitement, l'effet aigu sur les glycémies $\frac{1}{4}$, $\frac{1}{2}$, 1, 2 h après charge est nul, voire défavorable. Après 14 mois de traitement, on démontre une tendance à l'élévation moins précoce des glycémies (à mettre en relation avec l'action du biguanide sur l'absorption du glucose), mais les glycémies maximales sont du même ordre de grandeur que sous Placebo.
- Le biguanide accentue la chute de la glycémie 4 heures après charge
Cet effet est démontré aussi bien après 2 mois qu'après 14 mois d'administration du produit. Ceci semble infirmer l'absence de danger hypoglycémique généralement imputé au biguanide.
- Le biguanide accélère la perte de poids
L'analyse de l'expérience suivant le schéma d'un plan factoriel montre que la perte de poids au 6^e mois est significativement ($\chi^2 < 0,05$) plus basse chez les sujets recevant du biguanide que chez les autres.

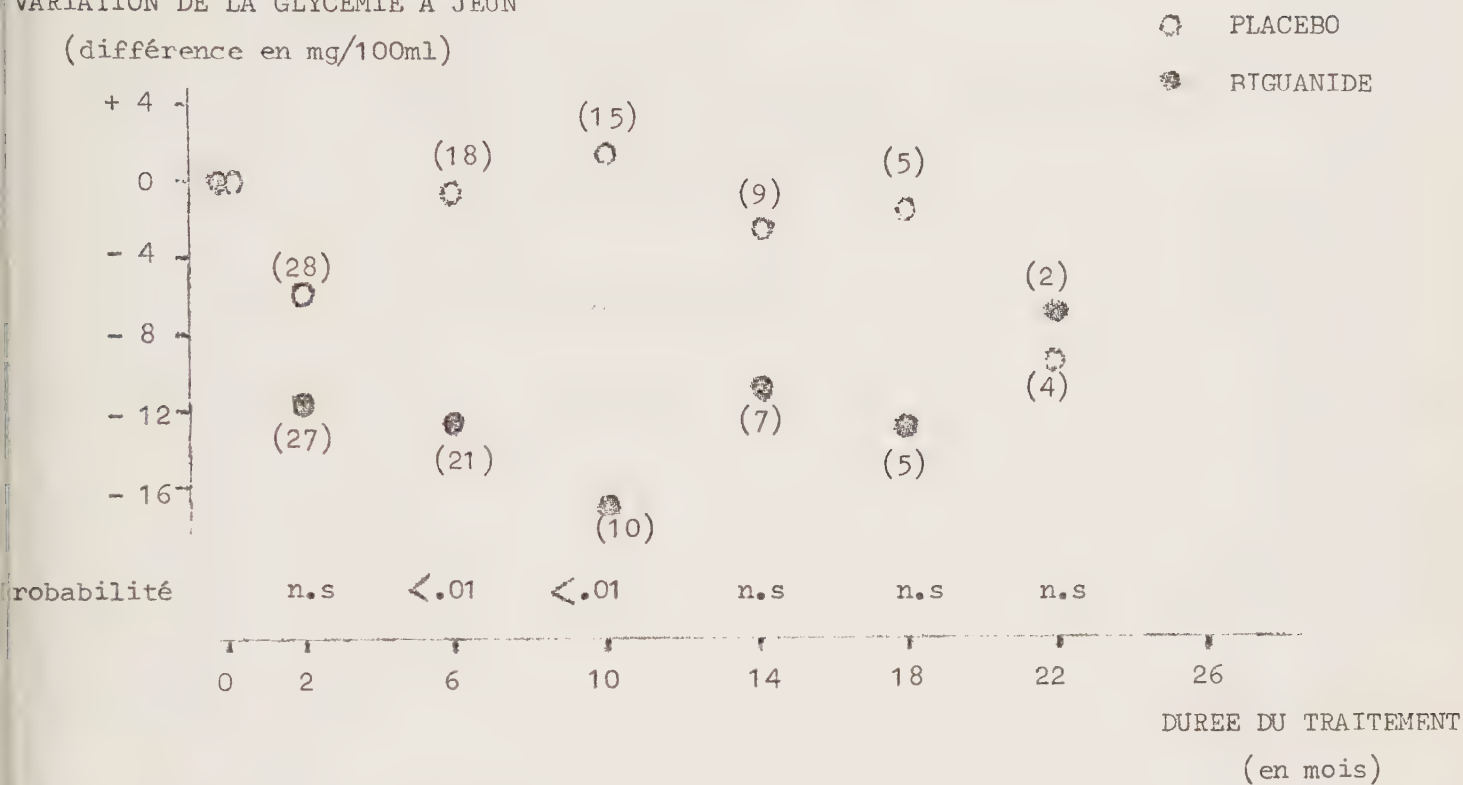
EFFET DU BIGUANIDE SUR LA GLYCEMIE

VARIATION DES GLYCEMIES INITIALES

EN FONCTION DE LA DUREE DU TRAITEMENT

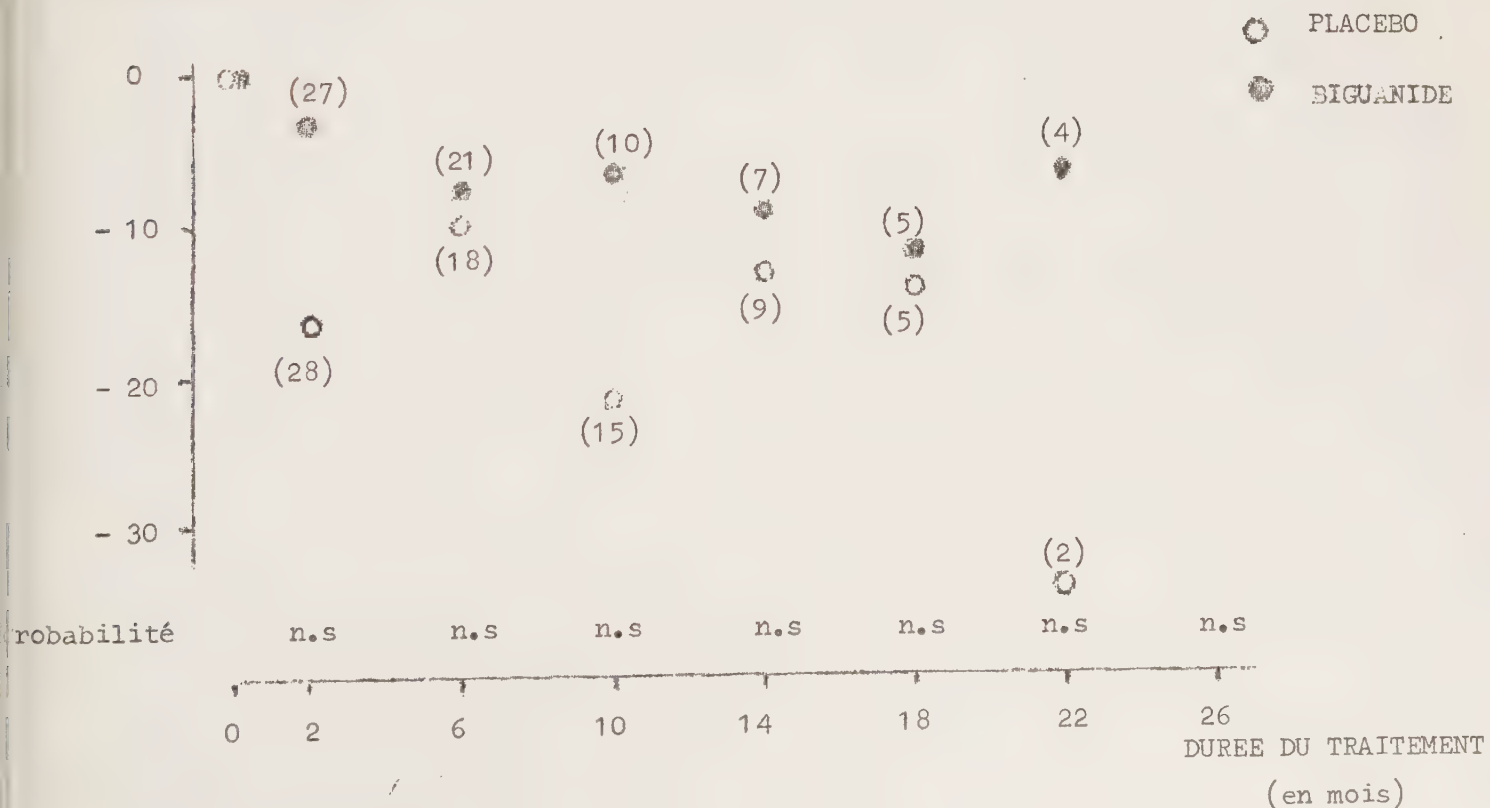
VARIATION DE LA GLYCEMIE A JEUN

(différence en mg/100ml)



VARIATION DE LA GLYCEMIE 2 HEURES APRES CHARGE (75 G. de glucose)

(différence en mg/100 ml)



n.s = non significatif

EFFET DU BIGUANIDE SUR LA TOLERANCE AU GLUCOSE

VARIATION DES GLYCEMIES DE L'H.P.O INITIALE (HPO 5 H.)
en fonction de la durée du traitement.

DUREE DU TRAITEMENT = 2 MOIS

Temps HPO	0	1/4	1/2	1	2	3	4	5	effectif
PLACEBO	- 5.8	- 12.1	- 16.9	- 23.1	- 16.7	- 6.0	+ 0.7	- 4.1	28
BIGUANIDE	- 11.8	- 13.1	- 12.8	- 15.8	- 3.6	- 6.8	- 7.1	- 4.9	27
Probabilité	n.s	n.s	n.s	n.s	n.s	n.s	<.05	n.s	

DUREE DU TRAITEMENT = 14 MOIS

Temps HPO	0	1/4	1/2	1	2	3	4	5	effectif
PLACEBO	- 2.4	+ 9.3	- 8.1	- 15.6	- 12.8	+ 10.1	+ 8.1	+ 3.2	9
BIGUANIDE	-11.1	- 26.1	- 31.6	- 19.4	- 9.6	- 10.4	- 7.6	- 6.2	7
Probabilité	n.s	<.05	n.s	n.s	n.s	n.s	<.05	n.s	

On a soustrait, temps par temps, les glycémies de l'H.P.O du 2 ème
ou du 14 ème mois aux glycémies de l'H.P.O. initiale.
Les glycémies sont en mg/100 ml .

EFFET DU BIGUANIDE SUR LE POIDS

VARIATION DU POIDS INITIAL (*)

VARIATION DU POIDS

(Différence en Kg)



**

Probabilité

n.s

n.s

n.s

n.s

n.s

n.s

0

2

6

10

14

18

22

26

DUREE DU TRAITEMENT

(en mois)

n.s. = non significatif , $p < 0,05$

(*) La variation du poids a été obtenue par différence du poids actuel (habillé) et du poids initial (déshabillé); elle est sous-estimée d'environ 2 Kg.

(**) la différence est significative par l'analyse du plan factoriel (voir page 18)

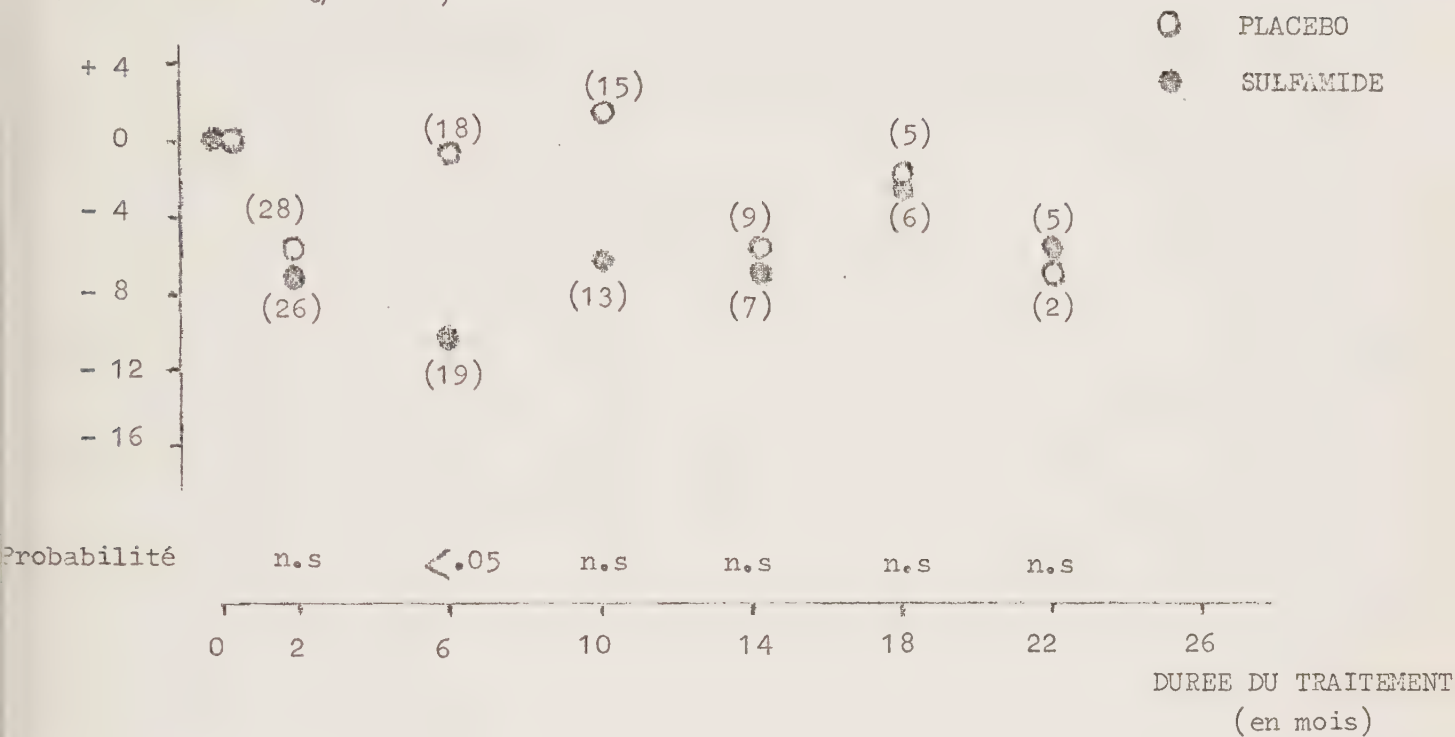
b) EFFETS DU GLIBENCLAMIDE

- Le glibenclamide abaisse la glycémie à jeun
comme pour le biguanide, cet effet hypoglycémiant n'apparaît pas significatif au 2e mois de traitement mais au 6e mois seulement.
- Rien ne prouve que le glibenclamide abaisse la glycémie 2h après charge
Aucune des différences concernant la glycémie 2 h n'est significative. Sous l'effet de ce sulfamide, on observe un abaissement de la glycémie 2h toujours moins important (sauf au 6e mois) que sous placebo.
- Rien ne prouve que le glibenclamide améliore la tolérance au glucose (voir S2)
Par comparaison avec le groupe placebo, l'abaissement des glycémies $\frac{1}{4}$, $\frac{1}{2}$, 1 et 2 heures après charge est moins important sous l'effet du sulfamide, aussi bien après une courte durée de traitement (2 mois) qu'après une durée plus longue (14 mois).
- Le glibenclamide est responsable d'une tendance prononcée à l'hypoglycémie 3 et 4 h après charge
Cet effet est significatif au 14e mois de traitement. La glycémie 4 h après charge descend alors sous l'effet du sulfamide à la moyenne de 58 mg/100 ml.
- Le glibenclamide semble favoriser la prise de poids (voir S3)
On constate que l'administration prolongée de cette drogue accroît de façon très progressive et régulière l'écart entre le poids moyen des personnes sous sulfamide et celui des personnes sous placebo. La différence, au 22e mois de traitement, est en moyenne de 4,9 kg ; Cette différence est significative ($p < 0,05$) si on effectue le "test t" de comparaison de moyennes. Avec le test χ^2 non paramétrique de FISCHER YATES la signification de cette différence est un peu plus faible ($p = 0,054$).
Sous l'effet du sulfamide on observe donc, après une chute de poids initial d'environ 3,5 kgs en moyenne au 6ème mois de traitement, une reprise progressive de poids en dépit du régime. Au 22e mois le poids est significativement plus élevé qu'au 6ème mois ($p = 0,05$ par le test t) dans le groupe sulfamide.

EFFET DU SULFAMIDE SUR LA GLYCEMIE
 VARIATION DES GLYCEMIES INITIALES
 EN FONCTION DE LA DUREE DU TRAITEMENT

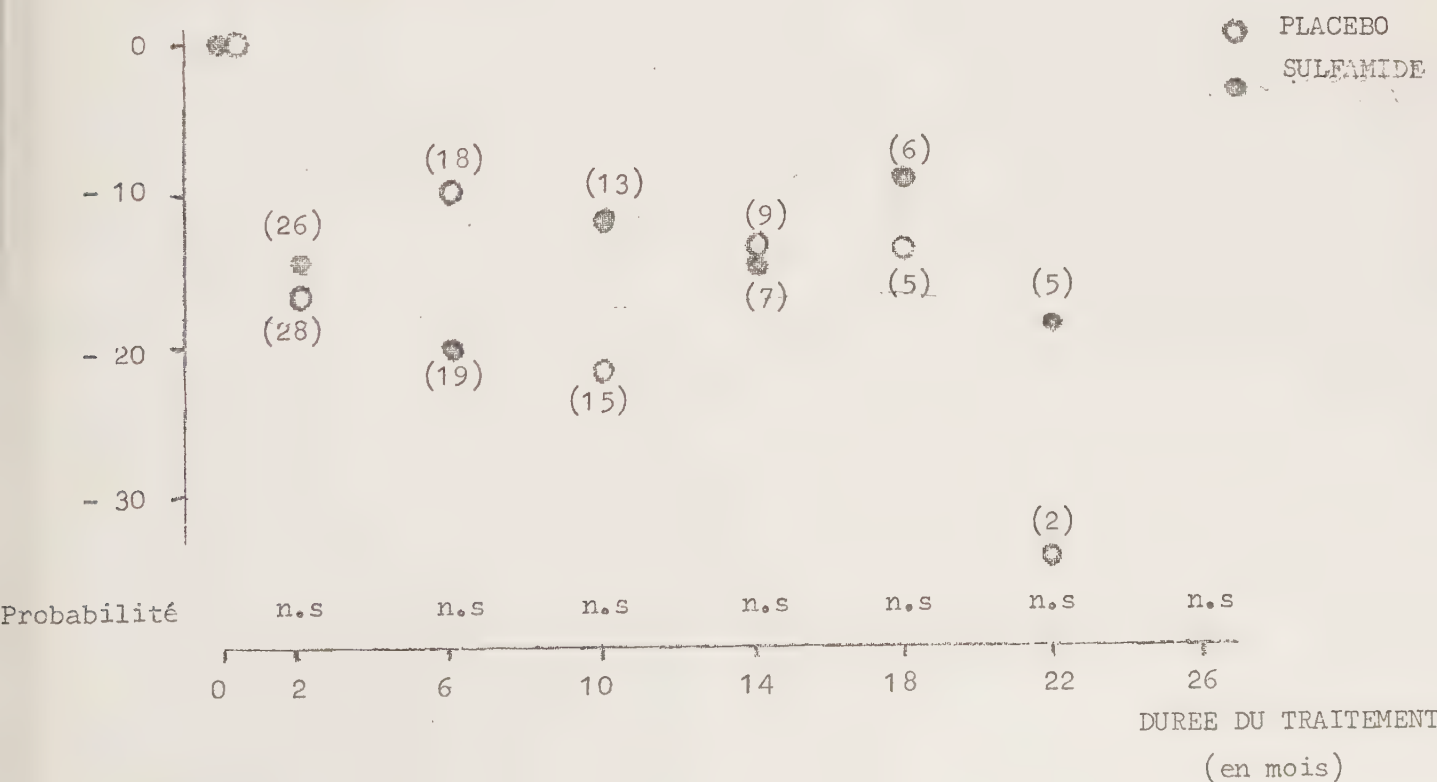
VARIATION DE LA GLYCEMIE A JEUN

(différence en mg/100 ml)



VARIATION DE LA GLYCEMIE 2 HEURES APRES CHARGE (75 G. de glucose)

(différence en mg/100 ml)



EFFET DU SULFAMIDE SUR LA TOLERANCE AU GLUCOSE

VARIATION DES GLYCEMIES DE L'H.P.O INITIALE (HPO 5 H.)
en fonction de la durée du traitement

DUREE DU TRAITEMENT = 2 MOIS

Temps HPO	0	1/4	1/2	1	2	3	4	5	effectif
PLACEBO	- 5.8	- 12.1	- 16.9	- 23.1	- 16.7	- 6.0	+ 0.7	- 4.1	28
SULFAMIDE	- 7.5	- 6.9	- 0.3	- 9.1	- 15.0	- 9.2	- 4.0	- 4.8	26
Probabilité	n.s	n.s	n.s	n.s	n.s	n.s	n.s	n.s	

DUREE DU TRAITEMENT = 14 MOIS

Temps HPO	0	1/4	1/2	1	2	3	4	5	effectif
PLACEBO	- 2.4	+ 9.3	- 8.1	- 15.6	- 12.8	+ 10.1	+ 8.1	+ 3.2	9
SULFAMIDE	- 4.9	+ 4.0	+ 1.6	- 7.1	- 13.8	- 23.3	- 13.9	- 7.6	7
Probabilité	n.s	n.s	n.s	n.s	n.s	<.05	<0.5	n.s	

On a soustrait, temps par temps, les glycémies de l'H.P.O. du 2ème ou du 14ème mois de traitement aux glycémies de l'H.P.O. initiale. Les différences moyennes sont en mg/100ml.

EFFET DU SULFAMIDE SUR LE POIDS

VARIATION DU POIDS INITIAL. (*)

VARIATION DU POIDS

(Différence en Kg)



(*) La variation du poids a été obtenue par différence du poids actuel (habillé) et du poids initial (déshabillé); elle est sous-estimée d'environ 2 Kg.

(**) différence significative selon le test t, ($p < 0,05$) et significative à la limite selon le test non paramétrique de Fischer-Yates ($p < 0,06$).

(***) le test à 0 de la différence de poids du 6ème au 22ème mois dans le groupe Sulfamide est significatif : $p = 0,05$ par le test t. Il y a prise de poids entre le 6ème et le 22ème mois.

c) EFFETS DE L'ASSOCIATION DIMETHYL BIGUANIDE-GLIBENCLAMIDE

- L'association biguanide-sulfamide abaisse la glycémie à jeun (voir A1)

Cet effet n'est significatif qu'après une durée de traitement égale à 10 mois ; il n'apparaît pas de façon aiguë et semble s'estomper avec le temps.

- En administration aiguë, on n'observe aucun effet favorable de l'association sur la tolérance au glucose

Après 2 mois de traitement, la diminution des glycémies $\frac{1}{4}$, $\frac{1}{2}$, 1 et 2 h est identique dans le groupe placebo et le groupe Biguanide+Sulfamide (Voir A2)

Après 14 mois de traitement, la glycémie 60 minutes après charge est significativement plus basse dans le groupe Biguanide+Sulfamide que dans les autres. Cette différence persiste quand on tient compte du poids.

- L'Association Biguanide-Sulfamide semble avoir sur le poids un effet intermédiaire entre ceux du biguanide seul et ceux du sulfamide seul

La variation moyenne de poids du groupe traité est plus forte que celle du groupe témoin aux 2e, 6e, 10e et 18e mois, plus faible au 14e, 22e mois. Aucune des différences n'est encore significative au moyen du test t (voir A3).

3) INFLUENCE DE LA VARIATION DE POIDS SUR LA TOLERANCE AU GLUCOSE (voir page 21)

On a étudié les variations concomitantes du poids et de la tolérance au glucose et on a établi une corrélation positive entre la variation du poids individuel et la variation des glycémies du test d'HPO. Cette corrélation est significative pour les glycémies à jeun et 2 h après charge 10 mois après le début du traitement. Ceci implique que plus la réduction du poids est grande, plus l'amélioration de la tolérance au glucose est importante.

Cette amélioration simultanée des glycémies et du poids n'est sans doute pas un effet des drogues car c'est dans le groupe placebo qu'elle est observée avec le plus de netteté (au 14e mois de traitement).

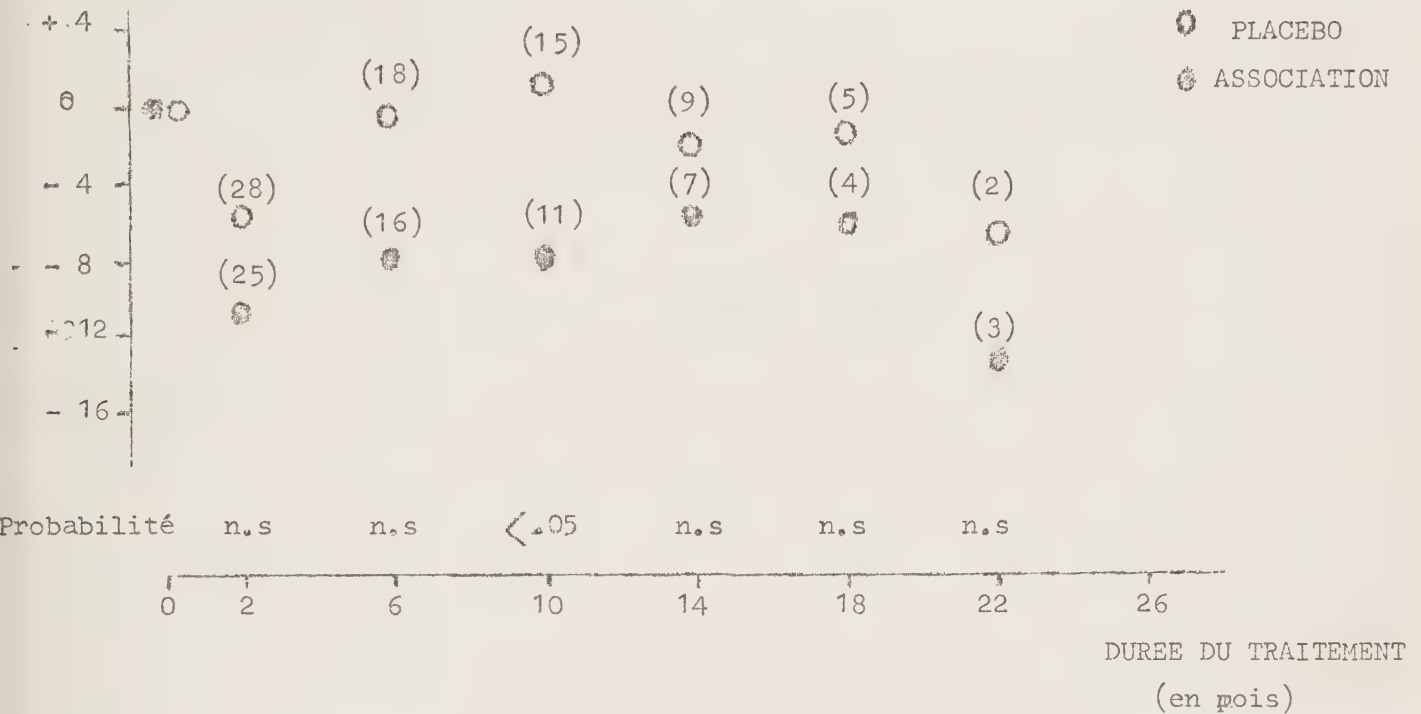
Cette corrélation confirme l'effet favorable d'une perte de poids sur la tolérance au glucose (19), et fait vivement regretter l'absence de travaux approfondissant l'étude de ces effets dans l'optique d'une prévention du diabète.

EFFET DE L'ASSOCIATION BIGUANIDE .SULFAMIDE SUR LA GLYCEMIE

VARIATION DES GLYCEMIES INITIALES
EN FONCTION DE LA DUREE DU TRAITEMENT

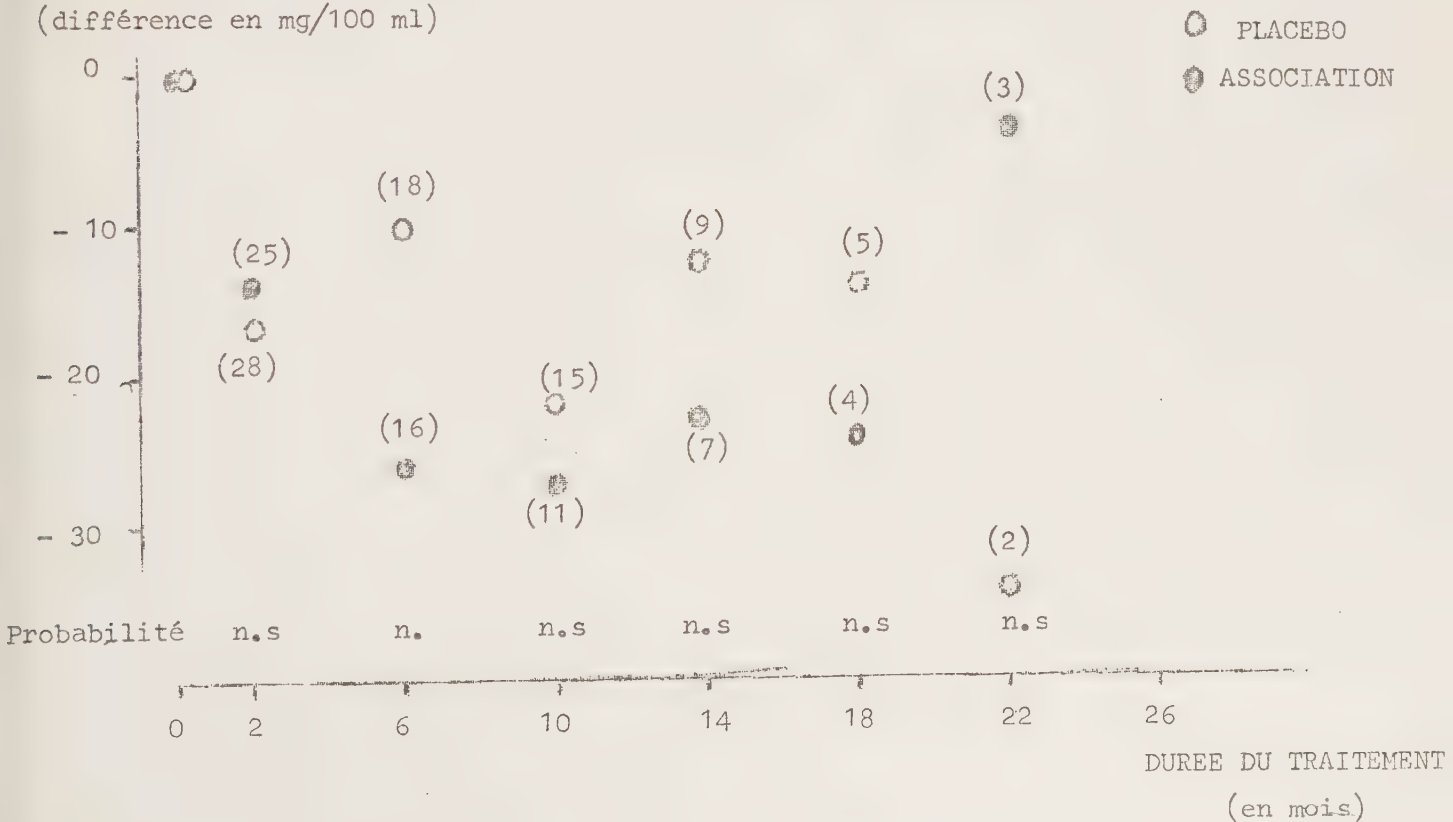
VARIATION DE LA GLYCEMIE A JEUN

(différence en mg/100ml)



VARIATION DE LA GLYCEMIE 2 HEURES APRES CHARGE (75 G. de glucose)

(différence en mg/100 ml)



EFFET DE L'ASSOCIATION RIGIANTIDE SULFAMIDE SUR LA TOLERANCE AU GLUCOSE

VARIATION DES GLYCEMIES DE L'H.P.O. INITIALE (HPO 5 H.)
en fonction de la durée du traitement

DUREE DU TRAITEMENT = 2 MOIS

Temps HPO	0	1/4	1/2	1	2	3	4	5	effectif
PLACEBO	- 5.8	- 12.1	- 16.9	- 23.1	- 16.7	- 6.0	+ 0.7	- 4.1	28
ASSOCIATION	- 10.9	- 12.7	- 13.4	- 25.9	- 14.7	- 13.3	- 6.3	- 2.2	25
Probabilité	n.s	n.s	n.s	n.s	n.s	n.s	n.s	n.s	

DUREE DU TRAITEMENT = 14 MOIS

Temps HPO	0	1/4	1/2	1	2	3	4	5	effectif
PLACEBO	- 2.4	+ 9.3	- 8.1	- 15.6	- 12.8	+ 10.1	+ 8.1	+ 3.2	9
ASSOCIATION	- 5.7	- 3.6	- 8.7	- 52.7	- 23.4	- 9.6	- 8.4	- 5.0	7
Probabilité	n.s	n.s	n.s	<.05	n.s	n.s	n.s.l.	n.s	

On a soustrait, temps par temps, les glycémies de l'H.P.O. du 2ème ou du 14ème mois de traitement aux glycémies de l'H.P.O. initiale
Les differences sont en mg/100ml.

EFFET DE L'ASSOCIATION BIGUANIDE-SULFAMIDE SUR LE POIDS

VARIATION DU POIDS INITIAL (*)



(*) La variation du poids a été obtenue par différence du poids actuel (habillé) et du poids (deshabillé). elle est sous-estimée d'environ 2Kg.

INFLUENCE DE LA VARIATION DE POIDS SUR LA TOLERANCE AU GLUCOSE

- . Corrélations entre la variation du poids initial et la variation des glycémies initiales à différents moments du traitement :

durée	effectif	r (Δ Poids x ΔG_0)	r (Δ Poids x ΔG_2)
6 mois	66	.15 NS	.20 NS
10 mois	46	.34 *	.30 *
18 mois	20	.30 NS	.40 NS

- . Corrélations au cours de l'HPO du 14e mois de traitement (effectif = 30)

Corrélations	ΔG_0	ΔG_{15}	ΔG_{30}	ΔG_1	ΔG_2	ΔG_3	ΔG_4	ΔG_5
Δ Poids	.07	.15	.18	.28	.36 *	.21	.05	-.08

- . Corrélations au cours de cette HPO du 14e mois, par groupe de traitement

	effectif	ΔG_0	ΔG_{15}	ΔG_{30}	ΔG_1	ΔG_2	ΔG_3	ΔG_4	ΔG_5
Placebo	9	.30	.48	.58	.64 NS lim	.39	.50	.32	.11
Biguanide	7	.13	-.50	-.40	.39	.85 *	.30	-.18	.18
Sulfamide	7	.73 *	.32	.29	.31	.24	.67	.89 **	.74 *
Association	7	-.43	-.03	.15	-.03	.38	.06	-.36	-.57

* significatif à 0.05

** significatif à 0.01

BILAN REGROUPE DES EFFETS AIGUS SUR LA TOLERANCE AU GLUCOSE
DES HYPOGLYCEMIANTS ORAUX ANALYSES

Glycémies, AVANT TOUT TRAITEMENT, dans chaque groupe lors de leur composition par tirage au sort

Temps HPO	0	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{2}$	1	2	3	4	5	effectif
Placebo	103	130	172	198	129	79	73	80	28
Biguanide	107	131	168	189	131	83	77	82	27
Sulfamide	101	121	155	183	143	84	73	78	26
Association	105	131	167	198	135	85	75	78	25
Probabilité	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	

Glycémies de l'HPO 5 h. APRES 2 MOIS DE TRAITEMENT

Temps HPO	0	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{2}$	1	2	3	4	5	effectif
Placebo	97	118	155	175	113	73	74	76	28
Biguanide	95	118	155	173	127	76	69	77	27
Sulfamide	93	114	155	174	128	74	69	73	26
Association	94	118	154	172	120	71	69	76	25
Probabilité	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	

Dans les colonnes, sont indiquées les moyennes en mg/100ml des glycémies de chaque groupe de traitement. Les probabilités correspondent à la comparaison globale, temps par temps, des 4 glycémies moyennes des 4 groupes.

n.s.= non significatif.

4) Conséquences générales de la thérapeutique

Cette étude n'avait pas le projet d'évaluer les effets des thérapeutiques testées hors d'un champ d'action pharmacologique précisément délimité par quelques critères de jugement. Au contraire, la signification des effets de ces thérapeutiques en de nombreux domaines a été méthodiquement neutralisée.

Avant d'aborder dans la discussion d'où provient cette neutralisation et quelles conséquences en découlent, nous donnons quelques uns des effets généraux de ces traitements qui en contredisent l'apparente neutralité.

Le dépistage, puis l'application de mesures de prévention comportant un traitement médicamenteux prolongé et des examens de laboratoire fréquents et relativement complexes, l'adoption d'un point de vue "thérapeutique" hautement technique et spécialisé, ont abouti à une mise en condition de ces personnes se sentant en pleine santé en les plaçant, généralement à leur insu, devant le choix d'accepter ou non un traitement sur lequel seuls les experts peuvent porter-un-jugement-valable.

La prise quotidienne au long cours de drogues a pour conséquence immédiate de créer une habitude (ce qui ne vas pas dans le sens d'une augmentation de l'autonomie des personnes) autour de laquelle se structure progressivement une mentalité de malade et se renforce l'impératif thérapeutique présenté comme objectivement désirable.

Sur 110 sujets, on compte 30 abandons dont un seul a été explicitement motivé par le refus d'une telle situation. Chez 3 des 9 personnes arrivées au terme du traitement, l'arrêt des drogues a posé un difficile problème de sevrage. L'une d'elles a déclaré ne pas vouloir "mourir brutalement d'une attaque" après arrêt des drogues, et une autre a opposé à notre proposition d'interrompre le traitement un refus catégorique, qu'il a été finalement possible de monayer moyennant un accroissement de la fréquence des visites de surveillance.

Cette mise en condition s'est accompagnée d'une confiance aveugle dans l'efficacité et l'inocuité des drogues administrées. En effet, chez aucun des sujets régulièrement revus le doute ne s'est fait jour (même lorsque les glycémies augmentaient ou des troubles secondaires étaient incriminés) sur les effets présumés de ces drogues. Le point de vue thérapeutique purement technique et instrumental, c'est-à-dire coupé de la réalité vécue, a donné aux personnes soignées un sentiment d'ignorance d'elles-mêmes et a engendré chez elles des sentiments divers allant de la déception à la peur : sensation de "vide thoracique", "fatigue générale", "douleurs lombaires", "troubles digestifs". Un des sujets présentait des douleurs digestives intolérables qui ne se calmaient qu'à l'arrêt du traitement. Sur notre conseil, il essaya de déterminer lequel des 2 produits lui donnait ces troubles, ce qu'il fit aisément : le "sulfamide" était en accusation : c'était un placebo tout comme le "biguanide" qui, par contre, ne lui a donné jusqu'à présent aucun trouble.

Au niveau collectif, l'application de telles techniques préventives, pouvant affecter de 10 à 20 % de la population active implique la création sur une large échelle d'institutions de dépistage et de soins de masse, chargées de la promotion des besoins nouveaux en matière de santé et désignant les lieux et ceux habilités à les satisfaire (15). Ces institutions dont on peut supposer qu'elles entretiendraient des relations privilégiées avec les institutions officielles actuelles (celles de la médecine du travail, de la médecine de P.M.I., de la Sécurité Sociale etc ...) augmenteraient l'emprise de l'institution médicale et de l'Administration sur la santé de chacun. Il en résulterait un renforcement d'un certain type de rapports, aujourd'hui prédominant, du public à la maladie, à la santé et à ceux qui accumulent et distribuent le savoir médical, et aussi des rapports des médecins en tant que Corps social, à la population.

Par ailleurs, les laboratoires pharmaceutiques, dont l'expansion a été extrêmement forte dans les 20 dernières années (expansion annuelle moyenne de 15 %, c'est-à-dire doublement de la production pharmaceutique tous les 5 ans), sont pour des raisons évidentes, vivement intéressés par les vastes marchés ouverts par la médecine préventive.

IV - DISCUSSION DE L'ESSAI DE PREVENTION

- 1) Evaluation de l'intérêt probable des hypoglycémisants testés pour "prévenir l'accentuation des anomalies de la tolérance au glucose, voire l'apparition d'un diabète franc et de ses complications"

Dès ce stade de l'essai, certaines contraintes à la fois matérielles et théoriques, qui se dégagent de l'examen des données recueillies à ce jour méritent d'être examinées.

a) Des contraintes matérielles

Le nombre de sujets nécessaire pour conclure l'étude dans un sens positif, c'est-à-dire pour déclarer efficaces ou dangereux ces traitements, est conditionné par l'importance de la différence causée par chaque traitement.

Dans cet essai, compte tenu des effets qu'il est raisonnable d'attribuer aux traitements, le nombre de sujets nécessaire peut être estimé dans les différents cas (16). Dans le cas où l'on s'attend à une diminution moyenne de 10 mg/100 ml de la glycémie 2 h après charge sous l'effet des traitements il faut compter environ 340 sujets par groupe (soit près de 1.400 au total avec les 4 groupes) pour que le risque de ne pas détecter cette différence à l'aide d'un test au niveau de probabilité $p = 0,05$ soit au plus de 5 chances sur cent. Ces effectifs pourraient être réduits en effectuant une analyse en plan factoriel, mais l'interprétation peut en être rendue délicate ou impossible par la présence d'une interaction entre les traitements.

En se limitant à 400 sujets au total comme prévu initialement, on a plus d'une chance sur 2 de ne pas déclarer significative (au niveau $p = 0,05$) une différence égale à 10 mg/100 ml, ou moins, due au traitement. On se demande alors ce que pourrait signifier éthiquement de prendre un tel risque de mener sur 400 personnes une expérience non concluante.

Pendant la phase de traitement, c'est-à-dire pendant la phase où l'effet des drogues est sans doute le plus important, une activité hypoglycémisante à jeun des 2 drogues et de leur association est démontrée sur un faible

nombre de sujets ; les différences moyennes des glycémies à jeun sont en effet importantes. De même on constate la fâcheuse tendance que le biguanide et le sulfamide, tous les deux, ont de donner des hypoglycémies 4 heures après la prise du glucose. Les différences sont significatives avec des groupes d'effectifs relativement faibles (voir B2, S2, A2).

Ces premières données prouvent également l'efficacité du biguanide pour accélérer la perte de poids et à l'opposé, il apparaît une nette tendance à la reprise de poids dans le groupe traité par le sulfamide : à 22 mois la différence est significative par le test t, mais non significative ($p < 0,10$) par le test non paramétrique de Fisher-Yates. En définitive, sur ces premiers sujets, presque tous les effets aigus généralement attribués aux 2 drogues étudiées apparaissent. Presque tous, excepté celui sur lequel l'étude est centrée : en plein traitement, ces données n'apportent aucune preuve d'une action bénéfique, à court et à moyen terme, de ces drogues sur la tolérance au glucose. Au contraire, on peut tester l'hypothèse suivant laquelle les drogues diminuent la glycémie 2 heures après charge de 10 mg/100 ml au 2^e mois de traitement, exigence théorique minimale, a priori, en cette phase d'activité maximale des drogues compte tenu des effets escomptés à long terme. Pour le sulfamide et pour l'association sulfamide-biguanide, les niveaux de signification du test de cette hypothèse sont respectivement $p = 0,24$ et $p = 0,26$ et l'hypothèse ne peut pas être rejetée au vu de ces premières données. Par contre, les test amène à rejeter cette hypothèse pour le biguanide ; la différence est significative au seuil $p = 0,02$ et la différence observée étant inférieure à 10 mg on en conclut que le biguanide, à ces doses, n'a pas l'effet aigu minimal attendu sur la glycémie 2 h. après charge.

D'une façon générale, la comparaison des réponses au test d'HPO du 2^e mois de traitement (voir p 22) fait peser des doutes indiscutables sur l'efficacité pharmacologique de ces produits pour "normaliser" la tolérance aux hydrates de carbone. Une administration inadéquate ou des doses insuffisantes de ces drogues ne sont manifestement pas en cause étant donné tous les effets pharmacologiques "non principaux" qui viennent d'être passés en revue. (Voir en B1 et S2 le comportement des glycémies à jeun

(en diminution) et des glycémies 2 h (sans changement) au cours des mêmes tests). En particulier, la tendance assez franche à l'hypoglycémie sous l'effet de ces 2 drogues implique qu'il n'est pas possible d'augmenter les doses quotidiennes sans faire courir de réels dangers aux personnes en traitement. Au reste, ces doses sont celles utilisées en pratique pour traiter les diabètes les moins sévères.

En ce qui concerne la prévention d'un diabète franc, on peut, de la même façon, estimer le nombre de personnes qu'il faudrait surveiller, et pendant quelle durée, pour déceler un effet préventif espéré. En admettant les résultats établis par O'Sullivan (6), environ 30 % des sujets actuels deviendraient diabétiques en l'absence de tout traitement dans les 10 ans suivant la découverte de leur anomalie de l'HPO à l'occasion de l'essai (*). En supposant que le traitement soit préventif au point de réduire d'un tiers la fréquence de l'apparition du diabète (c'est déjà un bel espoir en ce domaine de la thérapeutique) et en reprenant les calculs comme précédemment on estime qu'il faudrait environ 600 sujets par groupe (soit 2.400 au total), suivis pendant 10 ans au moins pour déceler l'effet préventif en question.

Il s'agit là d'effectifs vraiment considérables, impliquant que l'on déploie des efforts monumentaux et que l'on consacre des décades d'étude à cet aspect préventif des 2 drogues expérimentées.

En réalité, les contraintes relatives au nombre de sujets et à la durée de surveillance, que nous venons d'examiner, ne doivent pas surprendre en matière de "traitements préventifs". C'est le prix qu'il faut payer pour l'étude scientifique de drogues d'efficacité modeste sinon incertaine chez des sujets supposés à haut risque certes, mais néanmoins sains dans leur grande majorité.

(*) C'est sans doute une limite supérieure du taux d'apparition du diabète compte tenu de la tendance actuelle et des effets sans doute bénéfiques du régime qui a été systématiquement prescrit.

b) Des contraintes théoriques

L'espoir que l'on a de montrer une action bénéfique de ces 2 drogues en "prévention" du diabète doit actuellement affronter les faits suivants :

- A supposer que l'on dispose d'un nombre assez grand de données pour qu'un effet significatif soit détecté sur la tolérance au glucose, il n'est pas impossible (en extrapolant les premiers résultats) que l'avantage aille en faveur ... du placebo !
- La prise de poids observée sous l'effet du sulfamide, correspond certes à ce qui était plus ou moins attendu, mais n'est pas de bonne augure.
- De façon plus radicale, la démarche qui a amené à utiliser un représentant moderne des 2 grandes familles d'hypoglycémifiants oraux dans le but d'abaisser les taux de glycémie, et par suite le risque de diabète de sujets "à haut risque", n'a de sens que si ces drogues sont efficaces et sans danger pour le traitement de la maladie.

A ce jour, une seule étude de grande envergure et réellement scientifique a abordé ce problème d'efficacité et d'inocuité, en clinique, des hypoglycémifiants oraux. Il s'agit de l'enquête de l'University Group Diabetes Program (U.G.D.P.) qui a donné lieu à une première publication détaillée en Octobre 1970 (17). Cette expérimentation clinique portant sur un millier de cas (en 5 groupes) n'a pas pu mettre en évidence de réduction de l'incidence des complications cardiovasculaires aussi bien grâce au Tolbutamide (sulfamide très utilisé aux U.S.A.) qu'à la Phenformine (principal biguanide utilisé). Au contraire, un excédent significatif de morts par accidents cardiovasculaires a pu être attribué au Tolbutamide, dont l'expérimentation a été suspendue pour des raisons évidentes en 1969, puis au Biguanide dont la suspension est intervenue en 1971.

Le rapport de ces faits expérimentaux par l'U.G.D.P. a provoqué un émoi considérable et déclenché dans les milieux médicaux de vives critiques qui ont eu pour effet d'accroître, à certains égards, le garant de ce rapport. En effet on chercherait en vain des preuves convaincantes de l'intérêt purement thérapeutique à long terme de ces drogues dans toutes les enquêtes citées en la circonstance pour la défense de ces hypoglycémiantes. Ces enquêtes, pour la plupart nettement plus sujettes à critiques, sur le plan de leur rigueur que celle de l'U.G.D.P., cherchent à innocenter ces drogues hypoglycémiantes, non pas en louant les vertus, mais en plaidant "non coupables".

c) Deux paradoxes

Dans ce paragraphe, on a essayé de souligner que l'espoir de prouver scientifiquement un fait devait, au minimum, être justifié par des arguments scientifiques.

A l'aide des données de la littérature, d'enquêtes préliminaires, ou à défaut, à l'aide d'une analyse des premières données de l'étude que l'on mène (pré-essai), on doit être en mesure d'estimer l'importance du phénomène dont on aimerait prouver l'existence. Muni de cette information on doit (16), comme on vient d'essayer de le faire, en tirer les conclusions qui en découlent, concernant le nombre de sujets nécessaire et la durée de l'enquête.

Deux points importants se dégagent du bilan que l'on vient de présenter :

- le premier concerne la pharmacologie de ces 2 produits : ces drogues ont été employées principalement pour une de leurs propriétés pharmacologiques : améliorer la tolérance au glucose. C'est sous cet angle que ces drogues ont semblé être intéressantes en matière de prévention du diabète.

Dans ce premier bilan, certaines propriétés pharmacologiques, que l'on pourrait qualifier de secondaires vis-à-vis de la "propriété intéressante", apparaissent nettement avec des groupes de taille modeste, ou plutôt, assez habituelle en pharmacologie classique. Par contre, la "propriété

intéressante" semble si tenue, que sa mise en évidence exigerait des groupes d'effectifs probablement considérables. Il y a là une sorte de paradoxe à considérer et utiliser comme principale une propriété tout à fait mineure (ou incertaine ?) de drogues jouissant par ailleurs de propriétés pharmacologiques beaucoup plus manifestes et dont certaines ne sont surement pas anodines : prise de poids probable sous l'effet du sulfamide, risque d'hypoglycémies avec le sulfamide et le biguanide et éventuellement ... autres conséquences délétaires non prévisibles (Cf la mortalité par accidents cardio-vasculaires dans l'essai de l'U.G.D.P. (17)).

Tout se passe comme s'il s'agissait de drogues d'activité faible munies d'effets secondaires importants. Techniquement, l'utilisation de tels produits en prévention nous semble poser une question toujours ouverte.

• Le deuxième point concerne les relations entre l'importance numérique des données et des personnes impliquées dans l'étude d'une part, et l'information que l'on en tire d'autre part. Dans une étude bâtie sur un schéma expérimental, tout le signifiant, c'est-à-dire toute l'information méthodologiquement interprétable, est contenu dans les différences engendrées par les traitements entre les groupes. D'une manière générale, il faut d'autant plus de sujets pour obtenir une information précise du type "le traitement A diffère du traitement B selon tel critère" que cette information est relative à un effet plus faible du traitement. A la limite, si les traitements étaient chimiquement identiques, leur expérimentation n'apporterait aucune information (aucun signifiant), quand bien même on disposerait de milliers d'observations. Inversement, quand des centaines, ou même des milliers d'observations sont nécessaires pour prouver l'efficacité d'un traitement, on peut craindre que l'intérêt objectif pratique de ce traitement soit bien faible, et nous proposons de ne pas se laisser obnubiler par un traitement qui aurait requis des milliers d'observations pour prouver son efficacité.

On demeure ainsi perplexe à la pensée qu'une enquête dans laquelle des centaines de personnes sont fortement impliquées pendant des années révèle des vérités d'aussi peu de signification.

2) Limites des critères scientifiques pour juger concrètement les traitements.

Les limites du jugement que nous pouvons porter au sujet de ces thérapeutiques à l'aide des seuls critères objectifs qui ont été choisis sont évidentes.

Si nous arrivions à la conclusion "vraie" que le glibenclamide ou le dimethyl biguanide a objectivement tel effet intéressant et favorable sur la glycémie à long terme, voire même sur l'incidence du diabète et même - mais c'est invraisemblable - sur l'incidence de certaines complications oculaires ou cardiovasculaires, combien de questions capitales, qui surgissent quand il s'agit de l'utilisation pratique de ces traitements, restent sans réponse ?

Par exemple, qu'apprenons nous des effets de ces traitements sur d'autres critères objectifs, peut être importants, que nous ignorons ou que nous avons choisi de ne pas retenir ? l'effet probable du glibenclamide sur le poids, critère objectif, qui aurait pu ne pas intervenir dans le jugement de notre problème, illustre la réalité du risque d'un effet nuisible de ces drogues intervenant en contre partie d'éventuels effets intéressants. Rien ne garantit que ce qui est favorable selon tel critère n'est pas défavorable selon tel autre.

Hors de ce simple champ physiologique, que signifie cette intervention préventive sur des personnes qui ont le sentiment d'être en bonne santé ? que savons nous du préjudice que ces techniques préventives, appliquées dans un certain contexte, efficaces et satisfaisantes suivant des normes scientifiques, portent à ces populations saines remises aux soins de l'Institution Médicale après avoir été coincés entre les taux d'un facteur de risque ?

que savons nous de l'assujettissement de ces personnes vis à vis de leur traitement et de leur maladie ? quelles angoisses, quels sentiments d'échec va faire naître chez ces "nouveaux malades" cette maladie qui n'en est pas une aux dires même des médecins mais qui se soigne " tout comme" par les médecins les plus spécialisés et les techniques les plus élaborés dans les nouveaux temples de la Médecine ?

Un mutisme méthodique

Les essais thérapeutiques scientifiques tels celui-ci sont rendus systématiquement muets sur ces questions. Ces questions n'interrogent pas la vérité d'un site actif au sens pharmacologique, mais la vérité d'une situation concrète où jouent un rôle souvent important, primordial parfois, outre le contenu chimique du médicament, la forme du traitement, l'attitude du médecin envers ce traitement, envers la maladie et le malade ainsi que l'attitude du malade envers son propre trouble, son traitement et aussi envers les médecins et l'Institution de soins. Ce contexte dont les effets ne relèvent pas de la pure logique pharmaceutique (on parle d'effets non pharmacologiques) est effacé, neutralisé par la méthode du traitement doublement anonyme et par la comparaison de groupes identiques en tous points sauf en ce qui concerne le contenu chimique de leur traitement. Ce caractère aveugle de l'expérience se prolonge dans l'interprétation des faits, les jugements de signification, lors des tests statistiques, n'affectant que la pharmacologie des traitements.

L'inaptitude des conclusions "vraies" obtenues par de telles méthodes à répondre au foisonnement des questions qui se posent quand on veut juger la pratique d'un traitement, conduit certains chercheurs à

penser qu'il s'agit là d'un problème de méthode à perfectionner, de facteurs à multiplier, de critères de jugement à raffiner et à rendre plus pratiques. On peut prévoir l'introduction, dans des essais de plus en plus nombreux, d'enquêtes sociologiques, psychologiques, économiques, écologiques chargées d'apporter un jugement scientifique psycho-socio-économique, global si possible (multidisciplinaire !) sur les traitements et leur contexte ;

- Des enquêtes psychologiques pour mesurer le retentissement anxieux, névrotique, obsessionnel et dépressif de ces traitements préventifs, et désigner la catégorie des sujets la plus appropriée à la thérapeutique ;

- Des enquêtes sociologiques pour mesurer le retentissement de cette intervention préventive sur la vie professionnelle et familiale de ces sujets ;

- Des études économiques enfin, pour comptabiliser les bénéfices (bilan de l'efficacité sociale c'est à dire protection de la force de travail, diminution de la morbidité etc ...) et les coûts de ces traitements (prix des drogues, de la création et du fonctionnement des institutions de masse, coût de l'allongement de l'espérance de vie et des charges sociales qui en découlent etc ...)

- Juger aussi la pratique du traitement

Ne gageons pas que de toutes ces enquêtes, passant au crible les moindres propriétés des traitements ne sortent quelques vérités- dans le cas de la prévention du diabète telle qu'elle est impliquée par l'essai, un tel bilan montrerait peut-être que l'enjeu n'en vaut pas le prix - mais il y a lieu de voir les illusions que ces enquêtes

"quasi exhaustives" pourraient faire naître. On mesurera mieux alors la distance qui existe entre juger un traitement dans la pratique, ce que tentent de faire ces enquêtes (enquêtes pragmatiques), et juger la pratique d'un traitement, ce qui est AUSSI notre propos.

De nombreux scientifiques, et aussi de moins scientifiques, ont l'illusion que le contenu de la réalité qu'ils étudient peut se cerner, se juger au moyen de critères et de facteurs objectifs chargés d'en éclairer toutes les facettes ; ce n'est l'affaire, pensent-ils, que du choix judicieux de "facteurs" suffisamment variés, nombreux et d'un raffinement méthodologique exquis.

La construction de ces facteurs, puis leur choix judicieux pose des problèmes délicats dans les sciences humaines et en biologie. Les techniques statistiques chargées de dégager des facteurs objectifs à partir de "lots de variables" fabriquent autant de facteurs objectifs (c'est à dire de facettes de la réalité) qu'il y a de méthodes pour les obtenir et de toutes façons masquent la nature arbitraire de ces variables. Par exemple on pourra définir le facteur "inconfort du traitement" en combinant, par des techniques adéquates les informations apportées par des variables reconnues pour se rapporter à cette facette du traitement, Mais quelle prétention ces variables ont-elles de décrire l'inconfort du traitement au nom de la personne qui le subit ?

Les difficultés posées par l'étude aussi objective que possible du phénomène thérapeutique sont plus sérieuses qu'il n'y paraît. L'étude scientifique d'un traitement consiste en l'isolement d'effets découlant de propriétés de ce traitement, reproductibles lorsque les conditions du traitement sont à nouveau réunies.

Or, très généralement, les traitements produisent, à côté d'effets spécifiques et reproductibles certains effets dits généraux qui ne tiennent pas à la spécificité du traitement. Ces effets, appelés effets-placebo, sont en général attribuables "au psychisme" comme l'illustre le cas du patient sous double placebo présentant des troubles digestifs produits par le placebo de sulfamide (voir page 24). Certains auteurs estiment que l'effet global d'un traitement est, de ce fait, analysable en deux parts :

la première spécifique (celle des effets pharmacologiques) et la seconde générale liée au mode d'administration et au contexte du traitement ; dans cette composante générale ils distinguent plusieurs éléments constitutifs d'ordre psychologique et laissent entendre que ces deux parts, ces deux composantes, sont de même nature et sont des attributs du même objet puisqu'elles sont obtenus par la décomposition analytique de l'effet global de la thérapeutique.

De nombreuses observations relatives aux effets-placebo des traitements montrent que ces effets ne sont pas analysables suivant les méthodes scientifiques et opérationnelles - ne serait-ce que parce qu'il n'existe pas de placebo de ... placebo - et qu'ils diffèrent qualitativement des effets spécifiques. Il a été montré qu'il est pratiquement impossible de définir une catégorie d'objets (ici des sujets) sur laquelle le placebo exercerait des effets constants dans le temps, prévisibles et reproductibles, indépendants, si possible, des expérimentateurs et des traitements simulés. Cela signifie que les effets-placebo produits lors du simulacre de traitement ne donnent pas la possibilité de définir des propriétés de ce simulacre, et encore moins du placebo. Au cours d'un traitement il se produit donc, à cause du traitement, des phénomènes qui n'appartiennent en propre ni aux modalités, ni au contexte, ni même au simulacre de ce traitement. Il en résulte que ces effets ne peuvent pas être obtenus par soustraction des effets spécifiques à l'effet global dans une algèbre des propriétés, et réciproquement, que l'effet global du traitement n'est PAS DEFINISSABLE, DETERMINABLE, ANALYSABLE selon l'algèbre et la logique des effets spécifiques.

Ces effets, qui ne sont pas des produits "en propre" de la thérapeutique et qui échappent à l'investigation scientifique même la plus perspicace, sont pour nous de la première importance car ils sont le produit, à un moment déterminé, (un moment historique). de la pratique d'un malade et d'un médecin établissant une relation de soins. Ce qui donne tant de signification à ce produit de la pratique du malade et du médecin c'est le fait que le malade repère son médecin au sein d'un corps social et au sein d'une institution médicale détentrice du savoir et du droit aux soins, et que de son côté le médecin doit obligatoirement se situer face au pouvoir (les médecins parlent de leur devoir) que lui donne son savoir sur les autres et à l'ordre que pérennise ce savoir.

Ne pas analyser ce que produit cette pratique au delà de chaque expérience particulière de soins c'est se refuser de porter tout jugement sur cette pratique tout en la cautionnant, en la perpétuant. Ne pas analyser ce que produit la pratique de la prévention du diabète au moyen de deux drogues en apparence neutres idéologiquement c'est se refuser de juger un mode thérapeutique et de relation de soins qui est l'exaltation du mode thérapeutique aujourd'hui prévalent.

Nous distinguons donc deux types de jugement de la réalité radicalement différents : le premier, scientifique, fonctionne selon la logique formelle, logique neutralisée, en faisant opérer des critères et des facteurs objectifs ; c'est ce type de jugement qui a été extensivement utilisé au cours de la présentation des résultats préliminaires de l'essai.

Le second, non formel, fonctionne suivant une logique dialectique et cherche à révéler la logique et la vérité propres de la réalité donnée et à la juger. MARCUSE (18) explicite de façon remarquable ce qui distingue profondément ces deux logiques :

"Par contraste avec la logique dialectique l'ancienne et la nouvelle logique formelle ont là même forme de pensée. C'est une forme de pensée

d'où a été retranchée le "négatif" qui était tellement évident à l'origine de la philosophie et de la logique - le négatif ou l'expérience de la force négative, decevante, falsifiante de la réalité établie. En éliminant cette expérience, l'effort conceptuel de ce fait cesse de maintenir la tension entre "est" et "devrait". De cette manière, on rend la pensée objective, exacte, scientifique, mais cette pensée scientifique ne contient plus les jugements qui condamnent la réalité établie.

En opposition, la pensée dialectique est et reste non scientifique dans la mesure où elle est tel jugement et où le jugement est imposé à la pensée dialectique par la nature de son sujet - par son objectivité. Cet objet est la réalité dans sa vérité concrète ; dans la logique dialectique il ne peut pas y avoir d'abstraction qui se détache du contenu concret, et l'abandonne sans le comprendre ...

La logique dialectique ne peut pas être formelle parce qu'elle est déterminée par le réel, et le réel est concret. Et ce concret, loin de s'opposer à un système de principes et de concepts généraux, requiert ce système logique parce qu'il obéit à des lois générales qui tendent à exprimer la rationalité du réel ...

Elle (la logique dialectique) atteint à la vérité quand elle s'est libérée de la decevante objectivité qui cache les facteurs derrière les faits - c'est à dire quand elle appréhende le monde comme un univers historique où les faits établis sont l'oeuvre de la praxis historique de l'homme. C'est cette praxis (intellectuelle et matérielle) qui est la réalité à atteindre dans les données de l'expérience, celle que la logique dialectique appréhende ...

La réalité donnée a sa logique propre et sa vérité propre ; pour les comprendre en tant que telles, pour les transcender, il faut une logique différente (non formelle), une vérité contradictoire. Elles appartiennent à des formes de pensée étrangères à la science et au même titre aux comportements opérationnels."

3) Point de vue aveugle sur la maladie

Quand on examine le point de vue sur la maladie que cet essai de prévention développe, l'impossibilité de concilier les deux logiques, l'une formelle l'autre dialectique, devient flagrante.

Ce point de vue est celui de la détermination purement technique de la maladie. Selon ce point de vue, la maladie est réductible à une forme dont l'identification peut se faire par le traitement approprié de données prélevées sur la malade à cette fin. La maladie est le produit d'une suite d'opérations (interrogatoire clinique, prélèvements et examens complémentaires). L'identité du malade peut être obtenue de façon automatique et objective (indépendante de qui l'obtient) grâce au repérage de son profil semiologique (clinique, histologique, biochimique etc ...) dans une table de diagnostic au moyen d'un algorithme de diagnostic. La maladie est identifiée à une combinaison, une conjonction de signes qui se répète, identique à elle même de malade en malade. C'est une forme, un langage clos attribué de fait aux malades, qu'ils s'yreconnaissent ou non.

Le diabète limite, dont nous nous occupons ici, en donne un exemple très sommaire. L'algorithme de diagnostic d'anomalie limite de la tolérance au glucose comme nous l'avons définie pour cet essai de prévention est des plus rudimentaires (voir Annexe II). A coup sûr il n'a rien à attendre du développement d'une relation entre un demandeur (le malade) et un interlocuteur (le médecin) désigné pour répondre à la demande.

On pensera que ce trouble n'est pas réellement une maladie et n'est pas ressenti comme tel par ceux chez qui on le démasque. Nous pensons au contraire que, selon la logique de diagnostic, ce trouble n'est pas qualitativement différent du diabète, lui considéré comme une vraie maladie.

Il en est l'extension logique (épidémiologique et physiopathologique) et opérationnelle (pharmacologique, le traitement préventif dérivant en ligne droite du traitement symptomatique du diabète).

Cette extension logique, cette immersion du diabète en un ensemble plus vaste, celui des anomalies de la tolérance aux sucres, fait que, de ce point de vue technique, il est impossible de distinguer la moindre discontinuité, la moindre différence qualitative entre le diabète et ce diabète chimique. La conviction logique et aussi la cécité de ce point de vue éclatent dans la création du terme "maladie probable" pour qualifier ce trouble. Désormais, seul un coefficient de probabilité peut distinguer la maladie authentique du trouble purement objectif. La maladie n'a plus qu'une dimension : celle de sa probabilité.

Mais cette maladie probable est-elle vécue de façon aussi univoque par les malades limites ? La pratique montre qu'il n'en est rien ; ce n'est pas le coefficient de probabilité morbide qui est vécu, mais de façon complètement "illogique", l'angoisse née des sentiments d'échec, d'impuissance sur soi-même et d'ignorance de son propre corps aiguisés par la nécessité de s'en remettre aux médecins et à leurs techniques. La maladie probable rend les gens malades de leur trouble, ce qui peut paraître absurde techniquement et résulter d'une mauvaise assimilation des données de la technique.

Pour nous, de telles absurdités ne seront pas résorbées par un peu plus de technique mieux comprise. Elles contredisent sans appel l'optimisme constructif de ce point de vue sur la maladie qui s'affaire à la guérison d'un trouble en menant de front des activités qui rendent les gens malades. (*)

(*) Il y a une contradiction évidente dans l'espoir de prévenir des maladies largement déterminées par les conditions de vie dans les sociétés industrielles développées (diabète, affections cardiovasculaires, bronchopneumopathies et certains cancers) au moyen de techniques (qui d'ailleurs peuvent s'avérer expérimentalement efficaces) impliquant le quintuplement de la consommation sanitaire et le triplement de la production de biens matériels en moins de 15 ans.

La pratique oppressive et mandarinale, que certains médecins, aveugles et sourds à la demande de "leurs malades", exercent au nom de leur savoir, soulève à juste raison la réprobation. Dans certains cas elle pousse des chercheurs à développer une vraie science médicale progressiste pour faire disparaître de telles pratiques.

Mais cette science médicale a sur les gens des effets tout aussi totalitaires que le savoir mandarinal. De toute évidence la fonction du point de vue technique n'est pas d'être "à l'écoute" du malade et de sa réalité mais de lui prélever les données qui permettront de l'identifier et de le classer. Les malades ne peuvent pas plus faire entendre leur vérité auprès de ce point de vue qu'auprès du mandarin odieux des images d'épinal. N'est entendu, n'est pris en compte que la partie neutre qui ne tient pas à eux, la partie technique d'eux mêmes. On imaginera le fossé qui sépare les pratiques inspirées par une vraie Science d'une part et par un savoir vrai d'autre part, c'est à dire par la connaissance de ce qui se passe réellement dans la pratique du soin.

Nous distinguons donc nettement deux points de vue sur la maladie :

- Pour le premier, qui tente la formalisation de la pathologie, l'aspect principal de la maladie s'appréhende techniquement (au besoin avec des techniques psycho-socio-économiques ou à l'opposé avec les techniques de la biologie moléculaire). Ce point de vue organise formellement la pathologie au prix d'une réduction, d'une amputation d'une partie de la réalité qui ne se borne pas à répéter une pure forme-maladie dite une fois pour toutes mais qui au contraire la déforme, l'agrandit, la fait vivre.

Ce point de vue est d'ailleurs en crise car il est amené logiquement à une amputation croissante de la réalité au fur et à mesure que la forme-maladie rencontre des malades. Jean HAMBURGER dans un livre

tout récent (21) nous confie les difficultés que rencontre l'école formelle et perçoit que la logique du vivant ne coïncide pas avec la logique formelle.

"Mais ce qui est grave, dit-il, c'est qu'il est fort possible que les difficultés actuelles ne s'expliquent nullement par la simple insuffisance provisoire de nos connaissances. Peut-être cachent-elles une situation beaucoup plus révolutionnaire dans l'histoire de la médecine, à savoir la disparition du "concept-maladie" en tant qu'entité constamment classifiable comme un timbre-poste ou un papillon. Dans le langage commun, une "maladie" se définit par la conjonction d'une cause donnée, de manifestations cliniques propres, d'une évolution spéciale, éventuellement enfin de lésions anatomiques particulières. Cette définition est issue des principes mêmes de la méthode anatomoclinique que LAENNEC proposa en 1826. Elle a donné une assise confortable à la description de toutes les maladies infectieuses et parasitaires. Or voici qu'il n'est plus possible aujourd'hui de faire entrer tous les cas observés dans des catégories d'existence propre, parce qu'il n'y a plus de convergence des critères ..." Si HAMBURGER perçoit la nature qualitativement nouvelle, par rapport aux méthodes scientifiques, de ces difficultés, il n'en conclut pas moins : "Nul doute qu'une méthodologie nouvelle dissipera peu à peu le malaise de l'heure présente, mais le prix à payer sera sans doute le recours à des techniques de plus en plus complexes de traitement des données ..." Cet appel à de nouvelles techniques pour résoudre les difficultés nées de l'emploi du point de vue scientifique reste évidemment toujours dans cette même logique et s'explique par la croyance que seule la logique formelle scientifique peut "dégager le général et le corrélatif du particulier".

Pour le second point de vue l'aspect principal de la maladie c'est ce qui est amputé par le point de vue formel. Là où le point de vue technique prend le malade comme objet de la maladie, le second le prend méthodiquement comme sujet. Dans le premier cas c'est la maladie qui

s'approprie le sujet, c'est à dire fait sur lui certains effet dérivant de ses propriétés de maladie et du contexte, dans le second c'est le sujet qui s'approprie la maladie, c'est à dire produit certaines propriétés, dont celles de la maladie.

Cela signifie que nous reconnaissons l'existence d'une forme appelée diabète, ou de telle autre appelée infarctus du myocarde, mais que nous tentons de chercher ce que le malade FAIT en faisant un diabète ou un infarctus du myocarde, autrement dit, ce qu'il fait, en tant que sujet vivant de la maladie, en reproduisant les propriétés d'un diabète ou d'un infarctus. Cette autre vision de la maladie doit donner une rationalité autre à la maladie en dégageant le général et le corrélatif à partir du particulier qu'elle appréhende grâce à une nouvelle logique.

Ces deux abords de la maladie peuvent s'illustrer à propos du diabète de la maturité. On s'accorde généralement pour dire que ceux qui font une telle forme de diabète font avant tout une obésité. Mais il y a plusieurs façons de dire ce que font ces diabétiques en faisant une obésité. La première façon, celle du point de vue technique qui envahit actuellement tout le champ idéologique, diffère constamment la réponse en faisant parler des modèles où l'insuline, jugée, à certains égards, en amont de l'obésité dans la cascade des causalités, fait l'obésité. Comme ces modèles n'en disent jamais assez long, on remonte un peu plus haut dans la chaîne des causes et des effets avec l'espoir d'aboutir à la cause qui détermine le diabète de n'importe quel diabétique. On fait parler la pro-insuline, puis les gènes, puis les molécules.

Cet abord où la technique est érigée en seul point de vue rationnel sur la réalité conduit à écarter le malade, en tant que sujet, de la maladie et à le dominer.

L'autre abord, qui ne méconnaît pas au besoin le rôle de l'insuline comme véhicule biologique du trouble, cherche à révéler ce que chaque diabétique fait en constituant une obésité. Se défend-il contre son anxiété, ses difficultés dans son foyer, sa famille, son ennui à son travail ? Réagit-il contre les frustrations de sa vie quotidienne ? Est-il la victime du rite social du "repas d'affaires" ? etc ...
Ce qu'il fait, lui seul peut le révéler.

Cette approche de la maladie où le savoir n'est pas donné, ni à transmettre, mais à produire par ceux qui vont l'utiliser dans une pratique thérapeutique, n'est pas coupée de leurs auteurs et ne saurait s'accommoder des directives, même très "objectives", d'une machinerie à faire de la vérité. Cette façon de voir refuse de se détacher du contenu concret de la maladie et de l'abandonner sans le comprendre.

V - CONCLUSION

La double analyse qui a été faite de cette tentative expérimentale de prévention du diabète amène à tirer des conclusions sur deux plans différents :

Sur le plan technique

Cette étude montre que le glibenclamide à la dose quotidienne de 2mg d'une part, et le diméthyl biguanide à la dose quotidienne de 1, 70 g d'autre part, en administration prolongée à des sujets présentant une anomalie modérée de la tolérance au glucose, ont tous les deux des effets pharmacologiques certains. Cependant le principal effet attendu de ces deux hypoglycémiants oraux, l'effet favorable sur la tolérance au glucose, n'apparaît pas parmi ceux mis en évidence à ce stade de l'expérimentation.

Il est peu vraisemblable que ces deux produits donnent des résultats positifs dans le traitement du diabète latent.

Il n'est pas impossible même qu'ils accusent les distorsions de la courbe de tolérance au glucose caractéristiques de ce "diabète" (oscillation hyperglycémie-hypoglycémie) en abaissant la glycémie à jeun sans réduire sensiblement les glycémies de pointe et en renforçant le contre-coup hypoglycémique à l'hyperglycémie initiale 3 à 4 heures après l'absorption de la charge en glucose.

L'action anabolisante du glibenclamide est probable et représente un obstacle sérieux à l'utilisation de cet hypoglycémiant en vue de la prévention.

A l'opposé le diméthyl-biguanide possède la propriété intéressante de réduire le poids de ces "diabétiques latents" et il est envisageable de l'utiliser à cette fin. Cependant on constate que l'amélioration de la tolérance au glucose corrélative à la réduction de poids n'a pas été aussi importante sous diméthyl-biguanide que sous placebo (voir B1 et page 21). Ceci laisse à penser que les éventuelles conséquences métaboliques d'une perte de poids pourraient ne pas être les mêmes selon que le diméthyl biguanide en est (partiellement) la cause ou non, et que l'emploi de cette drogue pour résoudre le problème du surpoids peut créer de nouveaux problèmes.

En tout état de cause, si on voulait tenir le pari, maintenant apparemment très risqué, que ces deux hypoglycémiants peuvent constituer un traitement préventif du diabète, il faudrait déployer des moyens matériels considérables pour trancher raisonnablement et honnêtement cette question.

D'un autre côté, les relations qui se signalent à nouveau dans cette étude entre tolérance au glucose et poids corporel méritent qu'on leur accorde toute leur signification. Elles peuvent ouvrir à la prévention du diabète des horizons certes moins intéressants à certains égards que ceux explorés par la chimiothérapie mais sans doute plus fructueux.

Sur le plan idéologique

Il apparait que la médecine préventive qui peut découler des techniques expérimentées dans cet essai s'inscrit dans une logique des choses bien précise. Pas de médecine de masse sans un développement extensif d'institutions de soins implantées dans la vie quotidienne du public et sans un ressèment du réseau d'administration et de gestion de la santé ; pas de médecine de masse sans la poursuite de la forte expansion des industries pharmaceutiques et surtout sans un maintien des efforts de production industrielle (seule une expansion économique soutenue peut autoriser un accroissement conséquent de la consommation médicale) ; pas de médecine

the source of the information is the same as the source of the information in the other cases.

The first is the fact that the present situation is a result of the actions of the past. The second is the fact that the present situation is a result of the actions of the future. The third is the fact that the present situation is a result of the actions of the present. The fourth is the fact that the present situation is a result of the actions of the future. The fifth is the fact that the present situation is a result of the actions of the present. The sixth is the fact that the present situation is a result of the actions of the future. The seventh is the fact that the present situation is a result of the actions of the present. The eighth is the fact that the present situation is a result of the actions of the future. The ninth is the fact that the present situation is a result of the actions of the present. The tenth is the fact that the present situation is a result of the actions of the future.

[illegible][illegible]

Dans l'année 1890 on se propose de se procurer des notions de pro-
 grès pour la classe entière sur le travail de l'industrie et l'art
 de cette civilisation et que on travaillera tout avec méthode, c'est à

dire inventer les méthodes propres à résoudre cette contradiction.

Mais comment s'y prendra-t-on ? Les chercheurs, coupés du contenu concret du réel dans des instituts de recherche sans vie qui capturent leur pensée et leur imagination et les divertissent de cette contradiction, ne pourront pas inventer les méthodes de la médecine du non-assujettissement sans changer les formes de leur pratique. Ces méthodes ne peuvent dériver que d'un exercice médical qualitativement différent de celui d'aujourd'hui.

Le nouvel exercice médical, abandonnant le point de vue qui prend le malade comme objet de la maladie et "la masse" comme objet des soins, doit être la pratique d'une volonté d'exprimer et de faire parler ce qui dans la maladie contredit et menace les formes établies de vie.

Sans méconnaître les difficultés énormes et les problèmes nouveaux que cela soulève, cette volonté peut être mise en pratique dans des expériences quotidiennes de soin transformant progressivement les rapports des médecins et des patients et l'attitude du public envers la maladie en incitant les malades à s'approprier leurs maladies et "les masses" à produire par elles-mêmes les moyens de se soigner et de préserver leurs vies.

Dans de telles expériences le diagnostic et la thérapeutique ne seront plus coupés du concret et de ceux qui "font" les maladies. Les équipes soignantes, participant pour leur propre compte aux modes de vie du public et aux tentatives de changement, seront impliquées par le diagnostic et engagées dans la thérapeutique au même niveau que le public.

Ceci, couplé à un réel effort de généralisation et d'appropriation par tous de la connaissance médicale, pourrait amorcer un processus salutaire de démedicalisation, de recul du contrôle de l'institution médicale sur le public et favoriser l'éclosion d'une nouvelle pratique du soin. En matière de prévention des maladies, le public peut prendre conscience qu'il a plus intérêt à compter sur ses propres forces que sur celles de la domination.

Vu, le Président de thèse

Vu, le doyen de la faculté XAVIER-BICHAT

Monsieur le Professeur DEROT

Monsieur le Professeur J. BAUMANN

Vu et Permis d'Imprimer

Le Recteur de l'Académie de PARIS :

R. MALLET.

ANNEXE I

PROCEDURE DES TESTS D'HYPERGLYCEMIE PROVOQUEE

Tous les tests d'hyperglycémie provoquée de l'étude, qu'ils soient simplifiés (0-2 heures) ou complets (0-5 heures), avant ou en cours de traitement, ont été effectués dans des conditions identiques et invariables.

HORAIRE : entre 8 heures et 8 heures et demi un jour de semaine

JEUN : Depuis 10 à 12 heures (depuis la veille au soir)

CONDITIONS : Les sujets ont été priés de s'abstenir de fumer et de se déplacer au cours de l'examen.

CHARGE GLUCOSEE : On a utilisé une dose fixe de glucose ; la charge a consisté en l'absorption en moins de 5 minutes de 75 g. de glucose dilués dans 150-200 ml d'eau.

PRELEVEMENTS : Dans une veine du pli du coude on a effectué

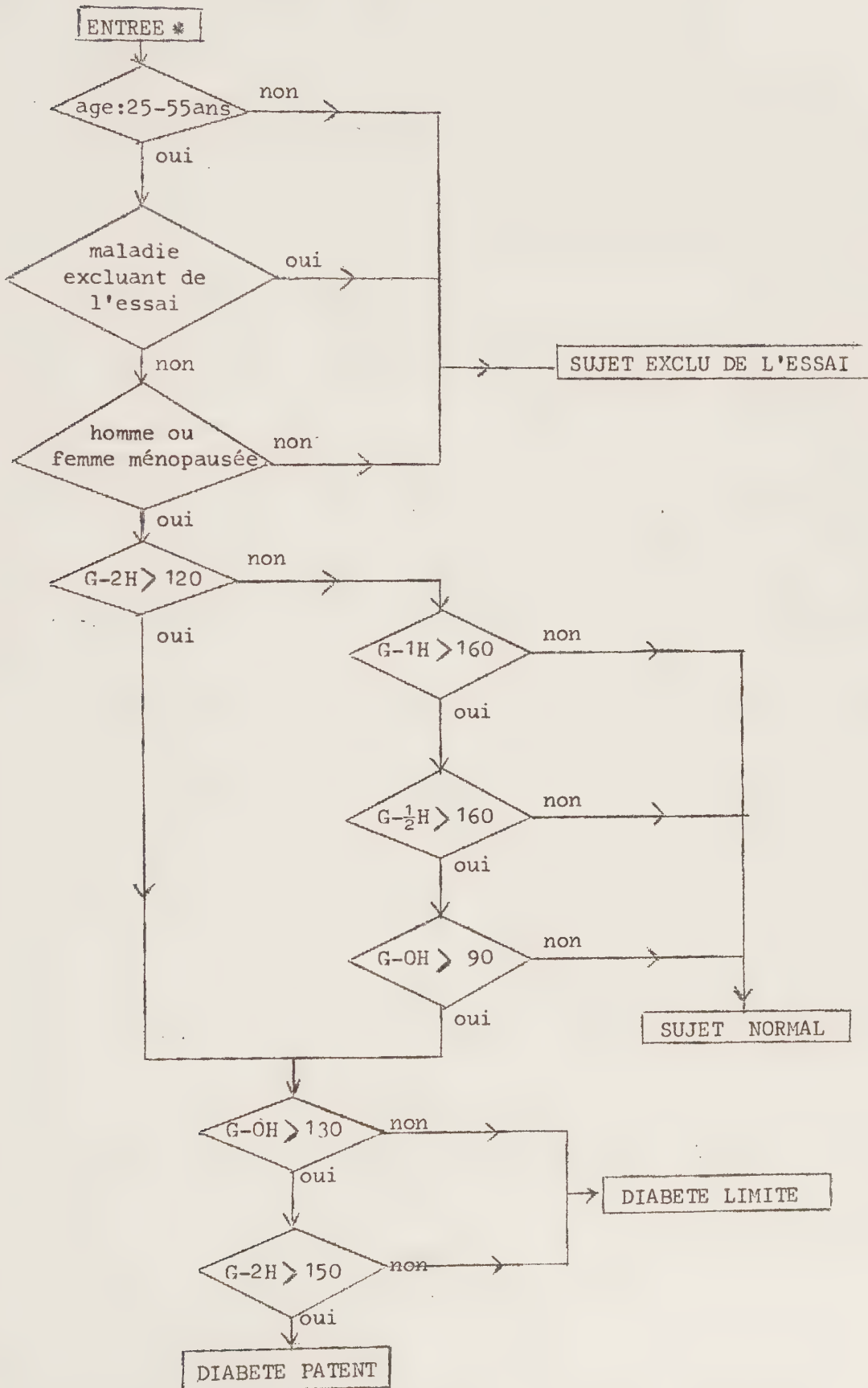
- a) pour le test simplifié 0-2 heures
 - un premier prélèvement immédiatement avant l'absorption de la charge puis 2 heures après au moyen d'une seringue.
- b) pour le test complet 0-5 heures
 - un premier prélèvement immédiatement avant l'absorption de la charge au moyen d'une aiguille laissée en place pour toute la durée de l'examen,
 - puis des prélèvements 1/4, 1/2, 1, 2, 3, 4 et 5 heures après l'absorption de la charge.

DOSAGES : Tous les dosages ont été effectués, rigoureusement dans les mêmes conditions, par la méthode de la glucose oxydase sur sang veineux total. Les résultats ont toujours été exprimés en mg/100 ml.

PREPARATION DIETETIQUE : Un régime comportant l'équivalent de 250 g. de glucides par jour a été **prescrit** pendant les 3 jours précédant le test d'H.P.O 0-5 heures initial (H.P.O de diagnostic).
Par contre pendant la surveillance du traitement les patients étaient invités à ne pas modifier leur alimentation avant les tests de contrôle et n'ont pas reçu de préparation diététique spéciale.

ANNEXE II

Algorithme de diagnostic de l'anomalie de la tolérance au glucose



* Les glycémies sont celles du test d'H.P.O. 0-5 H. de diagnostic

ANNEXE III

ORGANISATION DU PLAN EXPERIMENTAL DE L'ESSAI

DEFINITION DES GROUPES DE TRAITEMENT (*)

	DIMETHYL - BIGUANIDE 2 c/jour de PLACEBO 2c/jour à 0,85 g.	
- 2 c/ jour de PLACEBO GLIBENCLAMIDE 2 c/ jour à 1 mg.	Groupe 1 Témoin	Groupe 2 Biguanide seul
	Groupe 3 Sulfamide seul	Groupe 4 Association

. Traitements reçus par les 4 groupes de traitement.

(*) Le régime a été uniformément prescrit dans les 4 groupes.

REFERENCES

- (1) La Sante, une finalité pour la croissance économique. CONCOURS MEDICAL, 8643-8644 18-XII-71.
- (2) SCHWARTZ D.; Pour un abord scientifique de la prévention. LA PRESSE MEDICALE 1970, n° 38, 1661.
- (3) FAJANS S., CONN J.W.- Prediabetes, subclinical diabetes and latent clinical diabetes- interpretation, diagnosis, and treatment; ON THE NATURE AND TREATMENT OF DIABETES. 1965, p. 641-656, Excerpta Medica Foundation, Amsterdam.
- (4) Mc DONALD G.W., FISCHER G., BURNHAM C.-Reproducibility of the oral tolerance test. DIABETES Vol 14, N° 8, Aug 1965.
- (5) SISK C.W., BURNHAM C.E., STEWART J., Mc DONALD G., Comparaison of the 50 and 100 Gram oral glucose tolerance test. DIABETES Vol. 19, No 11, Nov 1970.
- (6) O'SULLIVAN J.B., MAHAN C.M., Prospective study of 352 young patients with chemical diabetes- NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE 278: 1038-1041, 1968.
- (7) KEEN H., JARRET R.J., CHLOUVERAKIS C. BOYNS D.R.: The effect of treatment of moderate hyperglycemia on the incidence of Arterial Disease. POST GRADUATE MED. J. 44: 960-965, 1968.
- (8) SCHWARTZ D., FLAMANT R., LELLOUCH J., : L'essai thérapeutique chez l'Homme. Edition Flammarion 1970.
- (9) LOUBATIERES A., MARIANI M., RIBES G., De MALBOSC H., CAPAL J., Etude expérimentale d'un nouveau sulfamide hypoglycémiant particulièrement efficace, le H.B419 ou Glibenclamide. DIABETOLOGIA 5:1-10, 1969.
- (10) LOUBATIERES A., Experimental studies for the tentative use of Hypoglycemic sulphonamides as prophylactic agents against diabetes. PRO. ROYAL SOCIETY OF MEDICINE : 1960, 53, 595-599.
- (11) SODOYEZ J.C., SODOYEZ-GOFFAUX F., DUNBAR J.C., FOA P.P.: Reduction in the activity of the pancreatic Islets induced in normal rodents by prolonged treatment with derivatives of sulfonylurea. DIABETES Sept. 70 Vol. 19, No 9, 603-
- (12) ESCHeweGE E., SCHWARTZ D.- Etude statistique de la glycémie dans un groupe professionnel; JOURNEES DE DIABETOLOGIE 1968 EDITIONS MEDICALES FLAMMARION.
- (13) RICKETTS H.T., CHERRY A.R., KIRSTEINS L.: Biochemical studies of "Prediabetes" DIABETES Vol 15. No 12; 880-888 , 1966.
- (14) SOELDNER J.S., GLEASON R.E., WILLIAMS R.F. , GARCIA M.J., BEARDWOOD D.M., MARBLE A. Diminished serum insulin response to glucose in genetic prediabetic males with normal glucose tolerance test : DIABETES Vol. 17, No 1: 17-26 ; 1968.
- (15) DEROT M., RATHERY M., LEBouc R., La lutte contre le diabète sucré : JOURNEES DE DIABETOLOGIE DE L'HOTEL DIEU 1971 p. 13-25 Flammarion Médecine-Sciences.
- (16) SCHWARTZ D., FAMANT R., LELLOUCH J., Nombre de sujets nécessaire p. 95-111 dans : L'essai thérapeutique chez l'Homme Edit. Flammarion.
- (17) THE UNIVERSITY GROUP DIABETES PROGRAM. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes: DIABETES Vol. 19 , Supplement 2, p. 747-783, 1970.
- (18) MARCUSSE H. L'Homme Unidimensionnel; p. 180-181 Editions de Minuit, Collection points.
- (19) KARKOFF R.K., KIM H.J., Metabolic Effect of Weight loss in obese subjects. DIABETES Fev. 71 Vol 20, No 2, p. 83-91.
- (20) KEEN H., JARRET J., The effect of carbohydrate tolerance on plasma lipids and atherosclerosis in man. PRO. OF THE 2nd INTERNATIONAL SYM. ON ATHEROSCLEROSIS..
- (21) HAMBURGER J. - La Puissance et la Fragilité- FLAMMARION Editeur.

SOMMAIRE

I	-	<u>INTRODUCTION</u>	p	1
II	-	<u>DESCRIPTION DE L'ESSAI DE PREVENTION DU DIABETE</u>	p	4
		1) Définition de la population	p	7
		2) Définition des traitements	p	9
		3) Choix des critères de jugement des traitements	p	12
III	-	<u>BILAN PRELIMINAIRE DE L'ESSAI DE PREVENTION</u>	p	13
		1) Caractéristiques générales des 130 premiers sujets	p	14
		2) Effets des drogues au cours de leur administra- tion prolongée	p	16
		a) Effets du DIMETHYL-BIGUANIDE	p	18
		b) Effets du GLIBENCLAMIDE	p	19
		c) Effets de l'association DIMETHYL-BIGUANIDE et GLIBENCLAMIDE	p	20
		3) Influence de la variation de poids sur la tolé- rance au glucose	p	20
		4) Conséquences générales de la thérapeutique	p	23
IV	-	<u>DISCUSSION DE L'ESSAI DE PREVENTION</u>	p	25
		1) Evaluation de l'intérêt probable des hypoglycé- miants testés	p	25
		a) Des contraintes matérielles	p	25
		b) Des contraintes théoriques	p	28
		c) Deux paradoxes	p	29
		2) Limites des critères scientifiques pour juger con- crètement les traitements	p	31
		3) Point de vue aveugle sur la maladie	p	38
V	-	<u>CONCLUSION</u>	p	44

